



Diogo Filipe Lucas Tendeiro

Licenciado em Ciências de Engenharia Biomédica

**Implementação de um sistema para simulação
por Monte Carlo da passagem de fótons
através do olho humano mediante a utilização
da plataforma GEANT4 - I**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Orientador: Doutor José Paulo Santos, Professor
Associado com Agregação, FCT-UNL
Co-orientador: Doutor Pedro Manuel Vieira, Professor
Auxiliar, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Doutor Mário António Basto Forjaz Secca
Arguente: Prof. Doutor João Miguel Pinto Coelho
Vogais: Prof. Doutor José Paulo Moreira dos Santos
Prof. Doutor Pedro Manuel Cardoso Vieira



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Junho 2012



Diogo Filipe Lucas Tendeiro

Licenciado em Ciências de Engenharia Biomédica

**Implementação de um sistema para simulação
por Monte Carlo da passagem de fotões
através do olho humano mediante a utilização
da plataforma GEANT4 - I**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Orientador: Doutor José Paulo Santos, Professor
Associado com Agregação, FCT-UNL
Co-orientador: Doutor Pedro Manuel Vieira, Professor
Auxiliar, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Doutor Mário António Basto Forjaz Secca
Arguente: Prof. Doutor João Miguel Pinto Coelho
Vogais: Prof. Doutor José Paulo Moreira dos Santos
Prof. Doutor Pedro Manuel Cardoso Vieira



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Junho 2012

Implementação de um sistema para simulação por Monte Carlo da passagem de fótons através do olho humano mediante a utilização da plataforma GEANT4 - I

Indicação dos direitos de cópia

© 2012 - Todos os direitos reservados. Diogo Filipe Lucas Tendeiro.
Faculdade de Ciências e Tecnologia. Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Copyright

© 2012 - All rights reserved. Diogo Filipe Lucas Tendeiro.
Faculdade de Ciências e Tecnologia. Universidade Nova de Lisboa.

Faculdade de Ciências e Tecnologia and Universidade Nova de Lisboa have the perpetual right with no geographical boundaries, to archive and publish this dissertation through printed copies reproduced on paper or digital form or by any means known or to be invented, and to divulge through scientific repositories and admit your copy and distribution for educational purposes or research, not commercial, as long as the credit is given to the author and editor.

À minha família

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Prof. Doutor José Paulo Santos e Prof. Doutor Pedro Manuel Vieira, pela sua iniciativa, pela sua orientação neste estudo, pela sua disponibilidade para reuniões de discussão e revisão, pelas ferramentas e meios de desenvolvimento colocados à disposição, pelo conhecimento transmitido.

Ao meu colega de projecto, Gonçalo Lopes, pela partilha de ideias e cooperação existentes durante o desenvolvimento dos nossos trabalhos. Ao Ricardo Mendonça pelo seu apoio na introdução ao sistema operativo Linux.

A todos os investigadores responsáveis pelos estudos que forneceram todas as informações relevantes para este trabalho. A todas as pessoas que partilharam na Internet experiências e conhecimentos práticos diversos com toda a comunidade , auxiliando indirectamente os projectos de outros.

Aos meus pais e aos meus avós por todo o seu apoio. A todos os que me acompanham ao longo da vida e me inspiram, directa e indirectamente.

Agradeço a todos.

Resumo

A Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI) é uma doença ocular crónica e degenerativa que provoca milhões de casos de cegueira no mundo ocidental. Na maioria das situações, desenvolve-se com o aparecimento de drusas sob as camadas profundas da retina. A acumulação constante destas estruturas, resultantes da acumulação de material extra celular, promove a deterioração da camada de fotorreceptores da retina, originando-se pontos cegos na área da visão central dos indivíduos.

O presente trabalho surgiu com o objectivo de simular e avaliar os resultados de uma hipótese de diagnóstico para esta doença, utilizando a plataforma de simulação Geant4, que aplica métodos de Monte Carlo. Adoptando alguns fundamentos de trabalhos anteriores, construíram-se programas, em linguagem C++, que simularam a interacção de feixes de fótons com as estruturas anatómicas de um globo ocular virtual. Neste âmbito, foram implementadas drusas de diferentes formatos, dimensões e posições na retina, com o objectivo de estudar a sua influência no padrão de dispersão do feixe de fótons reflectido. O registo dos padrões de dispersão foi obtido mediante a implementação de detectores no interior e no exterior do globo ocular.

Os resultados deste trabalho mostraram que a presença de drusas na retina influencia o padrão de dispersão do feixe de fótons reflectido. Dependendo da sua forma, tamanho ou posição, as alterações são mais ou menos significativas, em comparação com os resultados da simulação sem drusas.

Palavras-chave: Olho Humano, DMRI, Drusas, Simulação, Geant4, Padrões de Dispersão.

Abstract

Age-related Macular Degeneration (AMD) is a chronic and degenerative eye disease that causes millions of blindness cases in the Western world. In most situations, it develops with the appearing of drusen below the deep layers of the retina. The steady accumulation of these structures, resulting from the accumulation of extracellular material, promotes the deterioration of the photoreceptor layer of the retina, leading to appearance of blind spots in the central vision area of individuals.

This work arose in order to simulate and evaluate the results of a diagnostic hypothesis for this disease, using the simulation platform Geant4, which apply Monte Carlo methods. Adopting some fundamentals of previous works, programs, which simulated the interaction of photon beams with the anatomical structures of a virtual eyeball, were built in C++ language. In this connection, drusen of different shapes, dimensions and positions were implemented on the retina with the aim of studying their influence on the dispersion pattern of the reflected photon beam. The registration of the dispersion patterns was obtained by implementing detectors inside and outside of the eyeball.

The results of this work showed that the presence of drusen in the retina influences the dispersion pattern of the reflected photon beam. Depending on the shape, size or position, changes are more or less significant, in comparison with the results of the simulation without drusen.

Keywords: Human Eye, AMD, Drusen, Simulation, Geant4, Dispersion Patterns.

Índice de matérias

1. Introdução	1
2. Enquadramento Teórico	5
2.1. Olho Humano	7
2.1.1. Globo Ocular	7
2.1.1.1. Túnica Fibrosa	8
2.1.1.2. Túnica Vascular	11
2.1.1.3. Túnica Interna	14
2.1.1.4. Cristalino	14
2.1.1.5. Cavidades	16
2.1.2. Retina	17
2.1.2.1. Camadas da Retina	17
2.1.2.2. Regiões da Retina	23
2.1.3. Células Fotorreceptoras	27
2.1.4. Espectro visual	31
2.2. Degeneração Macular	32
2.2.1. Drusas	34
2.2.1.1. Morfologia	34
2.2.1.2. Biogénese	36
2.2.1.3. Composição	37
2.2.2. Lipofuscina	40
2.3. Sensores de Imagem	42
2.4. Processos Estocásticos, Interacção luz-matéria biológica, Geant4	44
3. Metodologia	45
3.1. Desenvolvimento do programa de simulação	47
3.1.1. Geometria e Materiais	47
3.1.2. Partículas e Processos Físicos	55
3.1.3. Acções em Eventos	56

3.1.4. Geração de Partículas56
3.1.5. Acções em Conjuntos de Eventos.56
3.1.6. Recolha de dados.57
3.1.7. Programa e Compilação57
3.2. Desenvolvimento de ficheiros macro57
3.2.1. Visualização.57
3.2.2. Fonte de partículas58
3.2.3. Detectores60
3.2.4. Listagem de ficheiros macro desenvolvidos.61
3.3. Simulações62
3.4. Quantidade de fotões simulados.63
3.5. Desenvolvimento de funções no Matlab64
4. Resultados e Discussão	65
4.1. Detector interior ao globo ocular.67
4.1.1. Tamanho da drusa74
4.1.2. Profundidade da drusa75
4.1.3. Posição da drusa77
4.1.4. Forma da drusa.77
4.2. Detectores exteriores e distância ao globo ocular79
4.3. Detector exterior ao globo ocular81
5. Conclusão	91
Bibliografia	97
Apêndice A. Ficheiros no CD anexado	103
Apêndice B. Cálculo dos parâmetros físicos das drusas	105
Apêndice C. Cristalino e pupila em simulação	107
Apêndice D. Imagens de Simulações	109
Anexo I. RanluxEngine	113
Anexo II. Especificações técnicas do cluster	115

Índice de figuras

Figura 2.1. Esquema de inserção do globo ocular na órbita ocular. (adaptada da Ref. [14]) . . .	7
Figura 2.2. Vistas esquemáticas superior e lateral do olho humano. (adaptada das Refs. [15] e [16])	7
Figura 2.3. Esquema anatômico do globo ocular e das estruturas adjacentes. (adaptada da Ref. [20]).	8
Figura 2.4. Ilustração das camadas do globo ocular. (adaptada da Ref. [23])	9
Figura 2.5. Esquema anatômico da parte anterior do olho humano (corte sagital). (adaptada da Ref. [4])	10
Figura 2.6. Ilustração da parte anterior do globo ocular, com localização da ora serrata (corte sagital). (adaptada da Ref. [24]).	11
Figura 2.7. Esquema anatômico da parte anterior do globo ocular (corte sagital). (adaptada da Ref. [21])	12
Figura 2.8. Micrografia electrónica de varrimento da parte anterior do olho mostrando a relação entre o cristalino, as fibras zonulares e os músculos ciliares. (adaptada da Ref. [19])	13
Figura 2.9. Corpo ciliar e cristalino. (A) Músculo ciliar; (B) Processo ciliar; (C) Fibras zonulares; (D) Cristalino. (adaptada da Ref. [24])	13
Figura 2.10. Dilatação e constrição da pupila em função da luz ambiente. (adaptada da Ref. [19])	14
Figura 2.11. Fotomicrografia da porção anterior do olho. (adaptada da Ref. [19])	15
Figura 2.12. Diagrama simplificado do processo de acomodação do cristalino. (adaptada da Ref. [13]).	15
Figura 2.13. Representação estrutural da retina. (adaptada da Ref. [26]).	17
Figura 2.14. Fotomicrografia da retina. Observação das várias camadas. (adaptada da Ref. [24])	18

Figura 2.15. Representação esquemática das células e sinapses existentes nas dez camadas da retina. (adaptada da Ref. [24]).22
Figura 2.16. Ilustração do fundo ocular e da mácula lútea (secção transversal). (adaptada da Ref. [27]).23
Figura 2.17. Fotomicrografia da região foveal. A seta horizontal destaca a orientação oblíqua das fibras e a seta vertical aponta para uma membrana limitante da camada CPE. (adaptada da Ref. [24])24
Figura 2.18. Regiões da retina e sua arquitectura histológica. (adaptada da Ref. [24])25
Figura 2.19. Imagem do fundo ocular normal do olho direito de um jovem. (adaptada da Ref. [24]).26
Figura 2.20. Ilustração das células fotorreceptoras da retina. (adaptada da Ref. [19])27
Figura 2.21. Representação esquemática da estrutura das células fotorreceptoras da retina. (adaptada da Ref. [24]).29
Figura 2.22. Distribuição dos cones, bastonetes e fibras nervosas no olho humano. A localização central da fóvea constitui a referência do ângulo de campo. O logaritmo do número de receptores (N) por grau do ângulo de campo está representado no eixo vertical. (adaptada da Ref. [17]).31
Figura 2.23. O espectro eletromagnético (em cima) é mostrado em unidades de Angstrom ($1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$). O espectro visível (em baixo) constitui apenas uma pequena amostra desse espectro e é mostrado em unidades de nanómetros ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$). (adaptada da Ref. [19])32
Figura 2.24. Absorvância normalizada dos fotorreceptores para diferentes c.d.o. da luz.. (adaptada da Ref. [28]).32
Figura 2.25. Ilustração da secção transversal da mácula normal (esquerda) e com drusas secas (direita). (adaptada da Ref. [2])33
Figura 2.26. Ilustração do fundo ocular e da secção transversal da mácula respectiva. Exemplo de DMRI húmida. (adaptada da Ref. [2])33
Figura 2.27. Fotomicrografia que mostra a aparência e a localização de drusas duras. Asteriscos, drusas; CH, coróide; IS, segmentos interiores dos fotorreceptores, OS, segmentos exteriores; ONL, camada nuclear externa; INL, camada nuclear interna; GCL, camada de células ganglionares. (adaptada da Ref. [1]).34
Figura 2.28. Comparação do aspecto macroscópico de dois tipos de drusas observados no fundo ocular. (A) Drusas duras; (B) Drusas moles. (adaptada da Ref. [1]).35
Figura 2.29. Drusas associadas ao envelhecimento e DMRI. (adaptada da Ref. [1])36
Figura 2.30. Fotomicrografias que revelam a presença de lipofusцина autofluorescente/grânulos de pigmento no interior de drusas pequenas. Estas imagens suportam	

o conceito de que as células do EPR contribuem para a formação das drusas. (A) Material do EPR visível no interior da drusa (asterisco); CH, coróide; RPE, epitélio pigmentado da retina; RET, retina; (B) Autofluorescência UV evidencia a presença de lipofuscina do EPR na drusa. (adaptada da Ref. [1])	37
Figura 2.31. Cortes em série de uma drusa marcada com rodamina-aglutinina de amendoim conjugada após tratamento com neuraminidase (A), autofluorescência UV (B) e com corante <i>Sudan black B</i> (C). Barra = 30 μm (adaptada da Ref. [1])	38
Figura 2.32. Drusas. (A) Drusa marcada positivamente com corante <i>Oil red O</i> . As setas opostas apontam para a membrana de Bruch. Os apontadores pequenos evidenciam inclusões intensamente coradas. Verifica-se um rompimento da camada EPR acima da drusa (apontadores maiores). A letra C identifica a coróide. Ampliação: 230x (B) Drusa observada através de luz polarizada, a 21 °C. As setas apontam para a membrana de Bruch. A ampliação extra observada (460x) é relativa à zona onde se encontra o asterisco. (adaptada da Ref. [30])	38
Figura 2.33. Fotomicrografias de fluorescência mostrando drusas (asteriscos). O EPR apresenta autofluorescência de cor amarela. (adaptada da Ref. [1])	39
Figura 2.34. Dispositivo médico de observação do fundo ocular. (adaptada da Ref. [34])	42
Figura 2.36. Imagem mostrada em diferentes resoluções.	43
Figura 2.35. Sensor CMOS. (adaptada da Ref. [36]).	43
Figura 2.37. Esquema de um sensor dividido em pixéis.	44
Figura 3.38. Desenho esquemático do globo ocular virtual simulado (corte sagital). Legenda: #1- Esclera; #2- Humor vítreo; #3- Cristalino; #4- Humor aquoso; #5- Córnea; #6- Íris; #7- Coróide; #8- MLI; #9- CN; #10- EPR; #11- Drusa esférica (programa Olho_S1).	54
Figura 3.39. Interface de utilizador do Geant4 (G4UI) com a representação tridimensional do ambiente de simulação e do globo ocular no seu interior (gráficos OpenGL).	58
Figura 3.40. Representação tridimensional do olho simulado no Geant4 (gráficos OpenGL), observada de quatro perspectivas diferentes.	58
Figura 3.41. Observação de um feixe incidente com 200 fótons ópticos (a verde), no G4UI (gráficos OpenGL).	59
Figura 3.42. Gráficos relativos ao feixe de fótons gerado numa simulação de teste com 100 milhões de fótons. (a) gráfico de cores 2D (vista superior de b); (b) gráfico de cores 3D (em perspectiva); (c) histograma em Y, com os pontos máximos registados (vista lateral direita de b).	59
Figura 3.43. (a) Diagrama esquemático das cinco posições de incidência do feixe na retina. (* representação de uma drusa esférica de raio 50 μm); (b) Posição Y dos pontos de	

- incidência observados em a; (c) Histograma em Y do feixe incidente na retina, com um diâmetro próximo de 50 μm (100 milhões de fótons simulados)..60
- Figura 3.44. Formatos e dimensões da estrutura da drusa simulados. (a) esfera, raio: 25 μm ; (b) esfera, raio: 50 μm ; (c) esfera, raio: 75 μm ; (d) elipsóide, diâmetro maior: 150 μm , diâmetro menor: 100 μm ; (e) cubo, lado: 100 μm ; (f) conjunto de esferas iguais a b.62
- Figura 3.45. Diagrama esquemático das posições adoptadas para a estrutura da drusa incluída na retina. São visíveis no diagrama os limites das camadas CN e EPR. Coordenadas globais do ponto A: $x=0$; $y=0$; $z=-16.658$ (mm)62
- Figura 3.46. Drusa no programa Olho_S6. Visualização da camada EPR (*) sobreposta à drusa (#), simulando uma estado inicial de desenvolvimento . (Feixe de 100 fótons (a verde) em interacção com os volumes.)63
- Figura 3.47. Histogramas, em Y, da dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no interior (D1) e no exterior (D5) do globo ocular. Resultados de simulações realizadas com diferentes números de fótons gerados, relativas a uma posição de incidência do feixe (*run* 1). A letra M, em 5 M (por exemplo), significa milhões de fótons. Detalhes de simulação: programa Olho_S1; detectores D1 e D5; ficheiro macro olho_geant4_macro5.mac.64
- Figura 4.48. Padrões de dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no interior do globo ocular, nas cinco posições (*run* 0 a *run* 4) de incidência (sentido -Z) do feixe. Lado esquerdo: (a) gráficos de cores 2D (vista superior de b); centro: (b) gráficos de cores 3D (em perspectiva); lado direito: (c) histogramas em Y (vista lateral direita de b). Detalhes de simulação: programas Olho_S0 e Olho_S1; detector D1; ficheiro macro olho_geant4_macro2.mac (20 milhões de fótons).69
- Figura 4.49. Sobreposição dos histogramas dos *runs* 0, 1 e 2 de cada programa, observados na Figura 4.48.70
- Figura 4.50. Sobreposição dos gráficos de cores 2D (modificados) dos pares de *runs* 1-2 e 3-2, observados na Figura 4.48. Alterou-se a região de cor assinalada com * para preto, de modo a distinguir-se melhor o formato do padrão de dispersão. A seta branca aponta para a dispersão de fótons do *run* 2.72
- Figura 4.51. Observação e análise comparativa dos declives das curvas dos histogramas (em Y) obtidas nos cinco *runs*, relativos às diferentes posições de incidência do feixe. Detalhes de simulação: programa Olho_S0; detector D1; ficheiro macro olho_geant4_macro2.mac (20 milhões de fótons). Detalhes do tratamento de dados: filtro *cubic smoothing spline* ($p=0.001$); número de pontos seleccionados na regressão linear: 21; altura do ponto médio: 40%.73
- Figura 4.52. Observação e análise comparativa dos declives das curvas dos histogramas (em Y) obtidas nos cinco *runs*, relativos às diferentes posições de incidência do feixe. Detalhes de simulação: programa Olho_S1; detector D1; ficheiro macro olho_geant4_macro2.mac (20 milhões de fótons). Detalhes do tratamento de dados: filtro *cubic smoothing spline* ($p=0.001$); número de pontos seleccionados na

regressão linear: 21; altura do ponto médio: 40%.73
Figura 4.53. Gráficos de cores 2D dos padrões de dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no interior do globo ocular, nas cinco posições (<i>run</i> 0 a <i>run</i> 4) de incidência (sentido -Z) do feixe. Resultados obtidos para todos os programas desenvolvidos. Todos os mapas de cores apresentam a mesma escala cromática (apresentada em <i>Run</i> 0, S0), possibilitando uma comparação visual directa dos resultados. Detalhes de simulação: detector D1; ficheiro macro olho_geant4_macro2.mac (20 milhões de fótons).77
Figura 4.54. Histogramas, em Y, da dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no interior do globo ocular, nas cinco posições (<i>run</i> 0 a <i>run</i> 4) de incidência (sentido -Z) do feixe. Resultados obtidos para todos os programas desenvolvidos. Detalhes de simulação: detector D1; ficheiro macro olho_geant4_macro2.mac (20 milhões de fótons)..79
Figura 4.55. Gráficos de cores 2D dos padrões de dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no exterior do globo ocular, nas cinco posições (<i>run</i> 0 a <i>run</i> 4) de incidência (sentido -Z) do feixe. Detalhes de simulação: programas Olho_S0 e Olho_S1; detectores D2, D5, D6, D7 e D8; ficheiro macro olho_geant4_macro3.mac (200 milhões de fótons).81
Figura 4.56. Padrões de dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no exterior do globo ocular, nas cinco posições (<i>run</i> 0 a <i>run</i> 4) de incidência (sentido -Z) do feixe. Detalhes de simulação: programa Olho_S0, detector D5, ficheiro macro olho_geant4_macro4.mac (200 milhões de fótons)..82
Figura 4.57. Padrões de dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no exterior do globo ocular, nas cinco posições (<i>run</i> 0 a <i>run</i> 4) de incidência (sentido -Z) do feixe. Detalhes de simulação: programa Olho_S1, detector D5, ficheiro macro olho_geant4_macro4.mac (200 milhões de fótons)..83
Figura 4.58. Sobreposição dos histogramas dos <i>runs</i> 0, 1 e 2 de cada programa, observados na Figura 4.56 e na Figura 4.57.84
Figura 4.59. Observação e análise comparativa dos declives laterais das curvas dos histogramas (em Y) obtidas nos cinco <i>runs</i> , relativos às diferentes posições de incidência do feixe. Detalhes de simulação: programa Olho_S0; detector D5; ficheiro macro olho_geant4_macro4.mac (200 milhões de fótons). Detalhes do tratamento de dados: filtro <i>cubic smoothing spline</i> ($p=0.01$); número de pontos seleccionados na regressão linear: 21; altura do ponto médio: 40%.87
Figura 4.60. Observação e análise comparativa dos declives laterais das curvas dos histogramas (em Y) obtidas nos cinco <i>runs</i> , relativos às diferentes posições de incidência do feixe. Detalhes de simulação: programa Olho_S1; detector D5; ficheiro macro olho_geant4_macro4.mac (200 milhões de fótons). Detalhes do tratamento de dados: filtro <i>cubic smoothing spline</i> ($p=0.01$); número de pontos seleccionados na regressão linear: 21; altura do ponto médio: 40%.87
Figura 4.61. Observação e análise comparativa dos declives laterais das curvas dos histo-	

gramas (em Y), obtidas nos cinco *runs*, relativos às diferentes posições de incidência do feixe. Histogramas relativos ao *run* 2, em que o feixe incide no centro da drusa, e gráficos comparativos dos declives de todos os *runs*. Detalhes de simulação: programas Olho_S2, Olho_S3, Olho_S4, Olho_S5 e Olho_S6 (todos com drusa esférica); detector D5; ficheiro macro olho_geant4_macro4.mac (200 milhões de fotões). Detalhes do tratamento de dados: filtro *cubic smoothing spline* ($p=0.01$); número de pontos seleccionados na regressão linear: 21; altura do ponto médio: 47%(S3) e 40% (restantes).89

Índice de tabelas

Tabela 2.1. Composição da lipofuscina em vários estudos. (adaptado da tabela 1, Ref. [32]) . . .	41
Tabela 2.2. Fracções molares médias da lipofuscina. (tabela 4, <i>Lipofuscin</i> P1, Ref. [32]).	41
Tabela 3.3. Ficheiros do programa desenvolvidos.	47
Tabela 3.4. Dimensões e características reais das estruturas simuladas.	50
Tabela 3.5. Dimensões e características das estruturas simuladas.	52
Tabela 3.6. Propriedades dos materiais simulados.. . . .	54
Tabela 3.7. Características técnicas dos detectores implementados através dos ficheiros macro.	60
Tabela 3.8. Detalhes acerca dos programas e dos ficheiros macro executados nas simulações.	63
Tabela 3.9. Tempos de simulação registados para algumas simulações com a macro 5.	64
Tabela 4.10. Número de fotões contabilizados no detector D1 durante as simulações (macro 2). Os <i>runs</i> 0 a 4 referem-se às cinco posições de incidência do feixe (ver Figura 3.43). <i>p</i> representa o número máximo de fotões detectado num pixel do detector (máximo da curva, no histograma em Y); <i>n</i> representa o número total de fotões que atingiram o detector.	72
Tabela 4.11. Número de fotões contabilizados no detector D5 durante as simulações (macro 4). Os <i>runs</i> 0 a 4 referem-se às cinco posições de incidência do feixe (ver Figura 3.43). <i>p</i> representa o número máximo de fotões detectado num pixel do detector (máximo da curva, no histograma em Y); <i>n</i> representa o número total de fotões que atingiram o detector.	85

Siglas e Acrónimos

c.d.o. – Comprimento de onda

CCD - *Charge-Coupled Device*

CCG – Camada de Células Ganglionares

CD - *Compact Disc*

CF - Camada de Fotorreceptores

CFN – Camada de Fibras Nervosas

CLHEP - *Class Library for High Energy Physics*

CMOS - *Complementary Metal–Oxide–Semiconductor*

CN – Camada Neuronal

CNE – Camada Nuclear Externa

CNI – Camada Nuclear Interna

CPE – Camada Plexiforme Externa

CPI – Camada Plexiforme Interna

DMRI – Degeneração Macular Relacionada com a Idade

EPR – Epitélio Pigmentado da Retina

G4UI - *Geant4 User Interface*

MLE – Membrana Limitante Externa

MLI – Membrana Limitante Interna

mRNA - *messenger Ribonucleic Acid*

OpenGL (OpenGL) - *Open Graphics Library*

UV - Ultravioleta

1

Introdução

A visão, um dos cinco sentidos do corpo humano, é uma das principais fontes de informação acerca do mundo exterior com o qual se interage a cada momento da vida. É um sentido que assume, em paralelo com os outros, uma grande importância na natureza humana, a avaliar pela sua necessidade ao longo do processo evolutivo. Desde a pré-história, em que era mais aplicada nas actividades primárias de sobrevivência, até aos novos estilos de vida actuais, constituiu um mecanismo essencial à sobrevivência e evolução da humanidade que conhecemos hoje.

A vida, no geral, requer trocas diárias de grandes volumes de informação entre os indivíduos e o seu meio ambiente de modo a garantir a sua existência. Parte dessa informação é visual e pode ser rapidamente captada pelos dois olhos e canalizada para o cérebro, que a processa devidamente, quando todo o sistema visual se encontra em boas condições de funcionamento. Na comunicação, na aprendizagem ou na concretização de tarefas diversificadas, a captação de informação visual pode revelar-se vantajosa para os indivíduos, já que pode agilizar os processos ou torná-los mais práticos, eficientes e ricos em detalhes importantes. Nas sociedades modernas, a informação visual tem assumido um enorme valor, pela facilidade e rapidez com que possibilita a transmissão de diversos tipos de dados informativos e conhecimentos.

A garantia de uma acuidade visual saudável assume, assim, uma grande importância para os indivíduos. Assegurar que o seu sistema visual funcione nas melhores condições significa poder usufruir de uma vida com acesso a uma maior quantidade de informação relevante acerca do meio envolvente, que possibilita uma melhor interacção com o mesmo. Ao longo da evolução da medicina, médicos oftalmologistas e cientistas têm alcançado cada vez mais formas de tratamento e de diagnóstico aplicáveis às diversas patologias associadas ao olho humano. No entanto, existem patologias para as quais ainda não existem quaisquer hipóteses de tratamento ou ferramentas de diagnóstico.

A Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI) é uma doença ocular crónica e degenerativa que provoca a cegueira a milhões de humanos adultos no mundo ocidental ^[1]. A DMRI seca é o tipo de degeneração macular mais comum, sendo diagnosticada em cerca de 85% a 90% dos casos ^[2]. Pode surgir nos dois olhos, simultaneamente, e, numa etapa inicial, desenvolve-se com o aparecimento de estruturas de cor amarela, designadas de drusas, sob as camadas profundas da retina. A acumulação constante de drusas promove a deterioração da camada de fotorreceptores da retina, originando pontos cegos na área da visão central dos indivíduos. Ao longo do tempo, há uma perda gradual da visão com a progressão desta doença, podendo desenvolver-se casos extremos de cegueira. Um dos objectivos de vários estudos consiste em conseguir detectar esta doença numa fase inicial de desenvolvimento, de modo a realizarem-se tratamentos mais eficazes e evitar os danos associados à sua propagação, com recurso a novos fármacos ou a futuras técnicas de intervenção.

Actualmente, os médicos oftalmologistas detectam a presença de drusas através da observação e análise de imagens da retina, obtidas através de técnicas de retinografia, como a fotografia do fundo ocular, a angiografia ou o varrimento laser. A análise realizada consiste na detecção visual e avaliação qualitativa das manchas de drusas (de tonalidade clara e amarela) presentes nas imagens do fundo ocular. A esta análise está associado um carácter subjectivo, já que depende da experiência do especialista e do equipamento utilizado ^[3]. Além disso, nestas observações do fundo ocular apenas é possível detectar-se a presença de drusas com um grau de propagação e desenvolvimento considerável, tendo em conta que surgem em camadas mais profundas do olho e são observadas à superfície. Nalguns casos, os danos causados à visão podem já ser irreversíveis.

Vários estudos têm sido realizados para se conseguir métodos de identificação automática destas estruturas^{[3][4]}. Estes métodos têm evoluído em paralelo com as técnicas de diagnóstico oftalmológico, cujo desenvolvimento implica um vasto conhecimento sobre a interacção da luz com as diferentes estruturas do globo ocular. Torna-se necessário compreender, cada vez melhor, a influência dos vários processos físicos na trajectória dos fotões incidentes na retina, na tentativa de captar uma melhor informação estrutural sobre o fundo ocular, através da análise dos padrões de dispersão dos fotões reflectidos para o exterior^[4].

Hoje em dia, estão disponíveis diversas ferramentas informáticas de simulação (por exemplo, PENLOPE^[5], ASAP^[6], Zemax^[7]) que possibilitam a construção de estruturas virtuais e a implementação de processos físicos conhecidos. Estas ferramentas tornam possível a realização de estudos científicos de investigação, úteis no desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico, permitindo avaliar a viabilidade da aplicação de novas ideias tendo por base o conhecimento científico adquirido em estudos anteriores.

A plataforma de simulação do Geant4^[8] é um exemplo prático deste tipo de ferramentas. Foi desenvolvida para a realização de simulações da interacção de partículas com a matéria, sendo muito utilizada em projectos de investigação a nível mundial. Um dos motivos da sua escolha para este projecto foi o seu recurso à aplicação de métodos de Monte Carlo^[9], associados à aleatoriedade dos processos físicos implementados. Estes métodos são muito utilizados em simulações computacionais de sistemas físicos com vários graus de liberdade, como fluídos e estruturas celulares^[9], adequando-se à situação em causa. Com esta plataforma, verificou-se a possibilidade de simular as estruturas do globo ocular e as trajectórias de propagação dos fotões do feixe incidente, no seu interior.

O objectivo principal deste trabalho, semelhante a outros anteriores^{[4][10]} (que utilizaram outra plataforma de simulação), é a análise e o estudo do padrão de dispersão do feixe reflectido na retina, em diferentes situações, para avaliar possíveis alterações associadas à presença de drusas. A utilização do Geant4 possibilitou a hipótese de realização de várias simulações diferentes, variando diversos aspectos com influência nas características do feixe reflectido.

No trabalho aqui descrito foi construído um globo ocular virtual que permitiu o estudo das características do feixe reflectido na retina, tanto no interior como no exterior. Foram implementadas drusas de diferentes formatos, dimensões e posições na retina, com o objectivo de estudar a influência destas alterações geométricas no padrão de dispersão do feixe reflectido. Este trabalho relaciona-se, principalmente, com a geometria do olho e com a forma e posição das drusas na retina. Foi desenvolvido, em paralelo, um outro trabalho^[11] com recurso à mesma plataforma, que estudou, principalmente, a estrutura da retina e os parâmetros associados aos processos físicos implementados. Ambos os trabalhos fazem parte de um projecto que se dividiu em duas teses de mestrado, que se pretendem complementares na informação disponibilizada.

Este projecto pretende, assim, simular e avaliar novas hipóteses de detecção precoce de drusas na retina, com objectivo de contribuir para o desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico que auxiliem na diminuição do número de casos de incidência de DMRI.

2

Enquadramento Teórico

2.1. Olho Humano

O olho humano é um dos órgãos responsáveis pelo sentido da visão. A sua complexa estrutura, aliada ao funcionamento cerebral, permite aos seres humanos a capacidade de perceber o mundo exterior tridimensional com elevados níveis de detalhe e de contraste, garantindo assim uma melhor interação com o mesmo e a sua compreensão ao longo do seu percurso de vida.

É atribuída a este órgão a função de captar e converter para impulsos eléctricos nervosos, todos os estímulos luminosos provenientes do meio exterior. O resultado desta conversão é instantaneamente enviado para o cérebro, para a região do córtex visual, onde todos esses impulsos nervosos serão processados de modo a originar-se o fenómeno da sensação visual [12].

O olho humano apresenta diversos mecanismos de ajuste, em resposta às condições variáveis do mundo exterior, que são importantes para assegurar a captação de luz nas melhores condições, a cada momento. Recorrendo a diferentes estruturas constituintes, o olho adapta-se à luminosidade do meio e/ou à distância do objecto intencionalmente observado, de modo a garantir a formação da melhor imagem desse ambiente, dadas as condições envolventes e os seus limites de funcionamento. Torna-se, assim, possível enviar ao cérebro informação bastante detalhada e rigorosa sobre o meio envolvente.

Estruturalmente, o olho humano inclui o globo ocular, o nervo óptico e estruturas acessórias, concretamente, as pálpebras, o aparelho lacrimal e os músculos extra-oculares [13]. Nas figuras seguintes (Figura 2.1 e Figura 2.2) observam-se imagens relativas à sua anatomia.

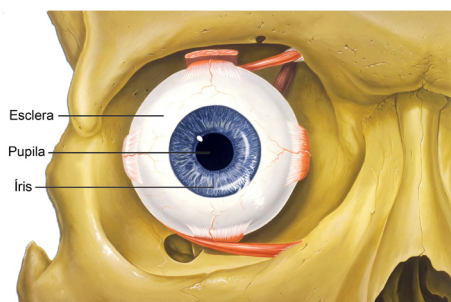


Figura 2.1. Esquema de inserção do globo ocular na órbita ocular. (adaptada da Ref. [14])

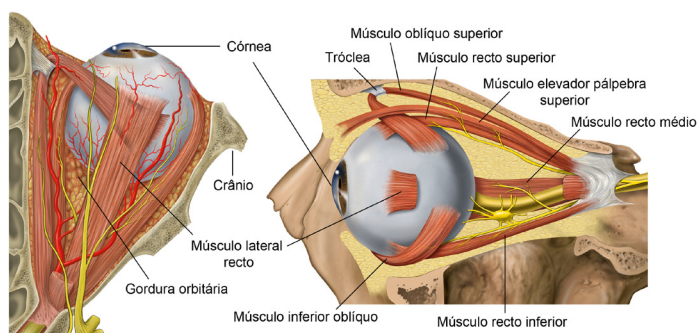


Figura 2.2. Vistas esquemáticas superior e lateral do olho humano. (adaptada das Refs. [15] e [16])

2.1.1. Globo Ocular

O globo ocular de um humano adulto apresenta uma forma essencialmente esférica, com um diâmetro de, aproximadamente, 24 mm [17] [18]. Cerca de 80% desta estrutura situa-se no interior da órbita ocular, uma cavidade óssea do crânio humano, envolvida por tecido adiposo. O globo ocular é constituído por três camadas básicas: a túnica fibrosa, a túnica vascular e a túnica interna. Cada uma destas camadas apresenta diferentes funções nas partes anterior e posterior do globo [4] [13] [19].

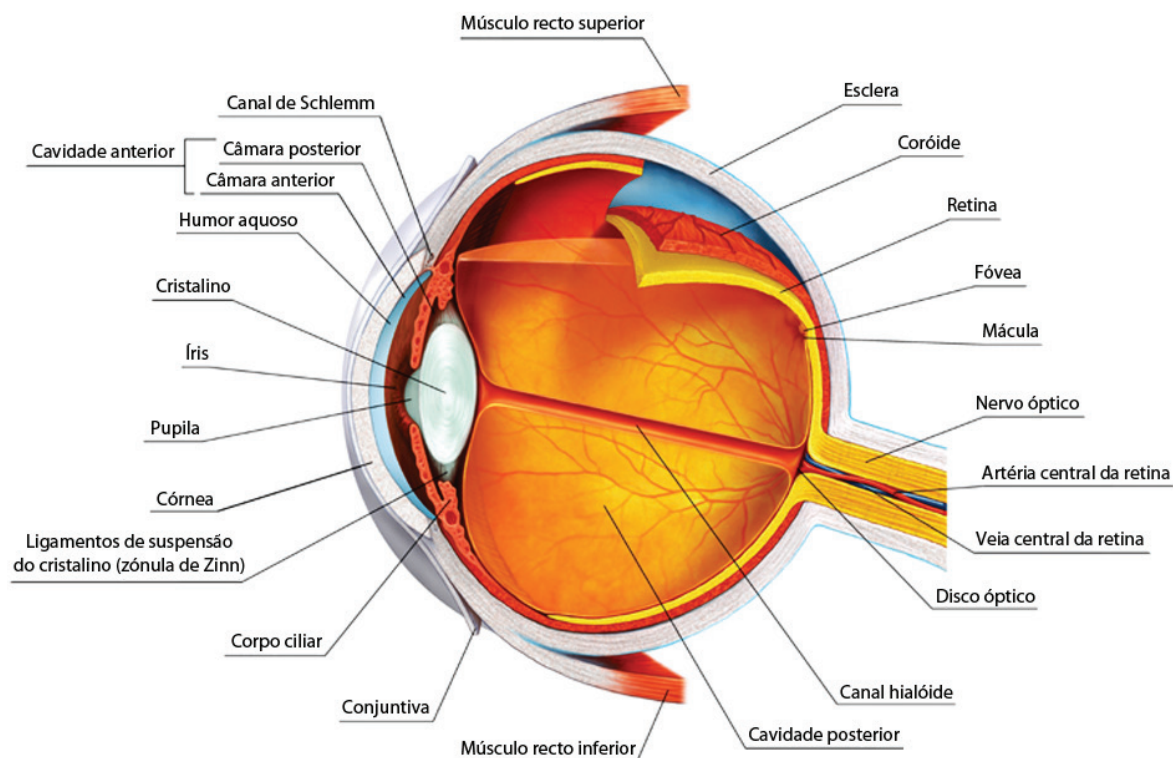


Figura 2.3. Esquema anatómico do globo ocular e das estruturas adjacentes. (adaptada da Ref. [20])

2.1.1.1. Túnica Fibrosa

A túnica fibrosa é a camada mais externa do globo ocular. Esta encontra-se dividida em duas regiões: a esclera, na região posterior (cerca de 83%), e a córnea, na região anterior ^[19].

- **Esclera**

A esclera constitui a parte branca e opaca do olho. É composta por fibras elásticas de colagénio fortemente ligadas que lhe conferem a sua forma e protegem as suas estruturas internas. É nesta estrutura que se fixam os músculos oculares extrínsecos responsáveis pelos movimentos do globo ocular. Possui cerca de 1 mm de espessura, excepto nas zonas de inserção dos músculos, onde atinge os cerca de 0.3 mm de espessura. Possui sensores para a dor, embora não se seja vascularizada. O nervo óptico sai na parte posterior do globo ocular (ver Figura 2.3) atravessando esta estrutura ^{[12] [19] [21] [22]}.

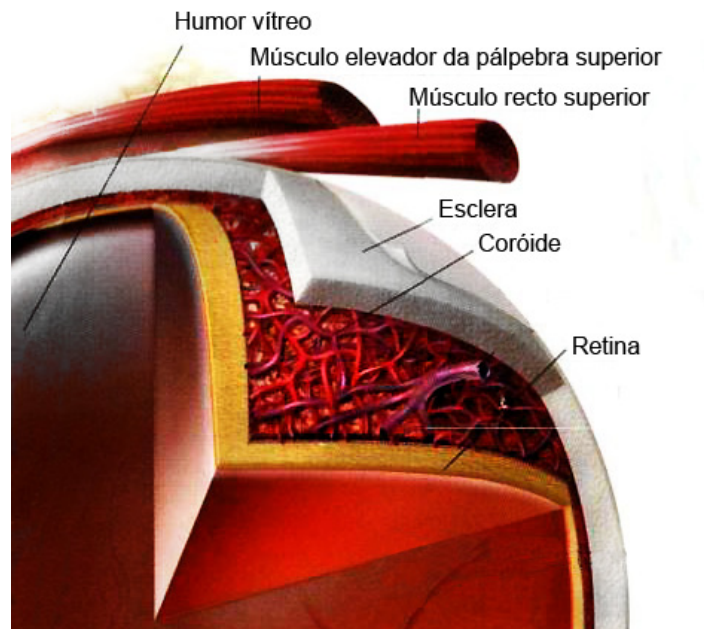


Figura 2.4. Ilustração das camadas do globo ocular. (adaptada da Ref. [23])

- **Córnea**

A córnea constitui a porção mais anterior da camada externa do globo ocular. É transparente e possui uma forma convexa (maior curvatura, relativamente à esclera), que promove a refração dos raios de luz incidentes. A sua transparência deve-se à sua constituição em tecido conjuntivo denso, sem vasos sanguíneos, recebendo nutrientes por difusão através do humor aquoso. O seu bordo circular é estruturalmente contínuo com a esclera, mediante o limbo da córnea, e a sua superfície mais externa encontra-se coberta por uma fina camada epitelial escamosa estratificada e não queratinizada, designada por epitélio anterior da córnea.

A córnea é a estrutura do globo ocular que mais contribui para o poder refractivo do olho, cerca de 70%, constituindo um elemento essencial na convergência dos raios luminosos na retina ^{[13] [19] [22]}.

Possui um diâmetro de 12 mm e uma espessura de cerca de 1 mm na periferia^[22] e, aproximadamente, 0.449 mm no centro^[18].

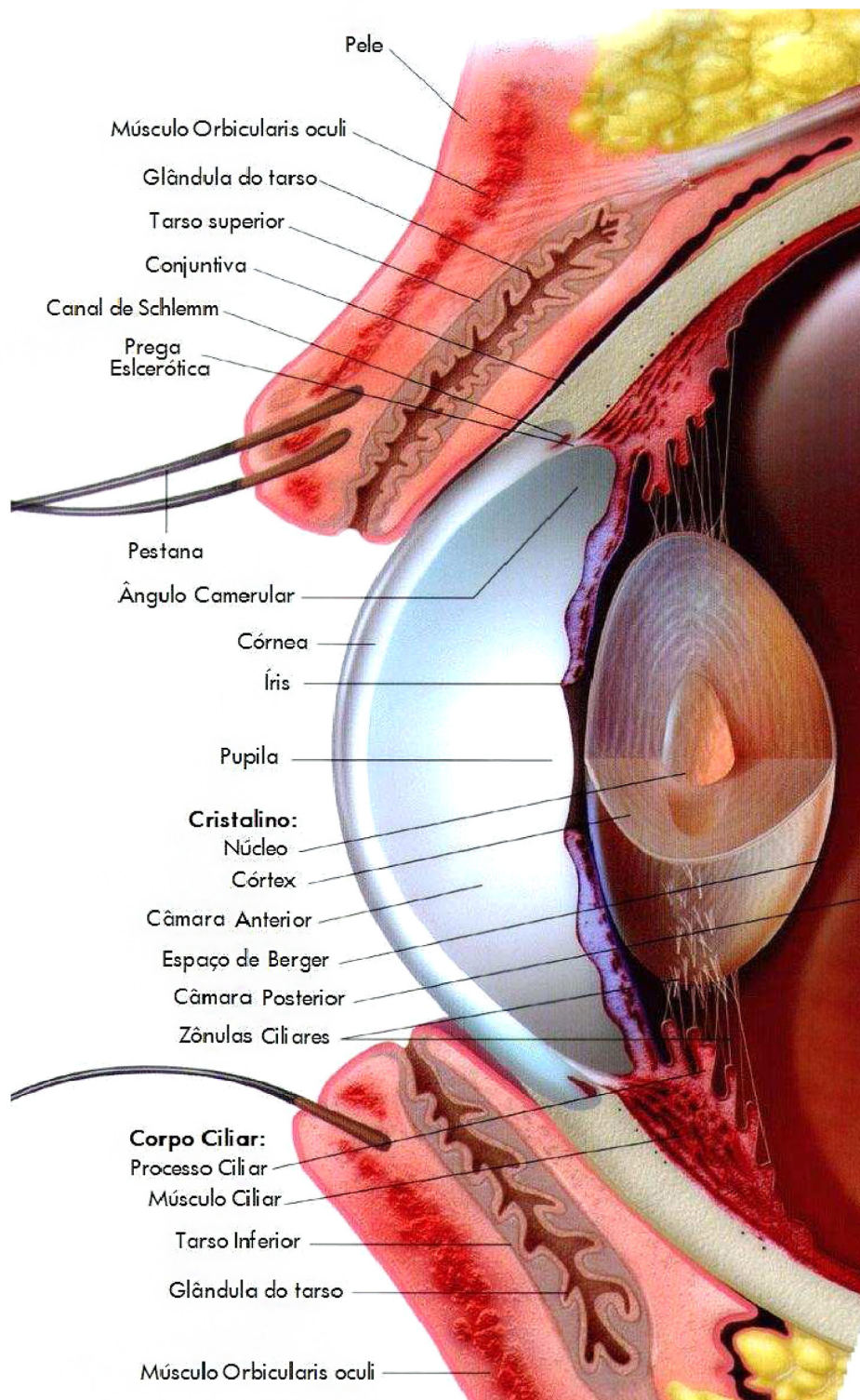


Figura 2.5. Esquema anatómico da parte anterior do olho humano (corte sagital). (adaptada da Ref. [4])

2.1.1.2. Túnica Vascular

A túnica vascular, ou úvea, é a camada média do globo ocular, com uma espessura média de 0.2 mm, localizada no interior da esclera. Esta é constituída pela coróide, pelo corpo ciliar e pela íris ^[13] ^[19].

- **Coróide**

A coróide é a região posterior da túnica vascular, estendendo-se desde o nervo óptico até à ora serrata (Figura 2.6), revestindo a maior parte da superfície interna da esclera. É uma camada fina de tecido conjuntivo, pigmentado e bastante vascularizado, composta por vasos de pequeno calibre, próximos da retina, e de maior calibre, nas zonas mais periféricas, com a função de nutrir as camadas adjacentes, especialmente as camadas mais exteriores da retina. A sua camada mais interna, a membrana de Bruch, funde-se com a retina, ligando-se à membrana basal do epitélio pigmentado da retina (EPR).

A sua constituição por melanócitos, células produtoras de melanina (pigmento absorvedor de luz), confere-lhe uma cor acastanhada que diminui a ocorrência de reflexão dos raios de luz para o exterior do globo ocular. Este fenómeno é fundamental para a visão uma vez que minimiza a existência de estímulos luminosos adicionais, resultantes das interações da luz com o olho, que podem originar imagens desfocadas e com menor definição. Na região posterior do globo ocular encontra-se uma abertura na coróide, o orifício escleral posterior, onde está localizado o nervo óptico, por onde são conduzidos os impulsos nervosos até ao cérebro, e por onde entram as artérias ciliares posteriores, que se ramificam progressivamente em redes de arteríolas, capilares e veias até à região da ora serrata ^[4] ^[13] ^[19] ^[21] ^[24].

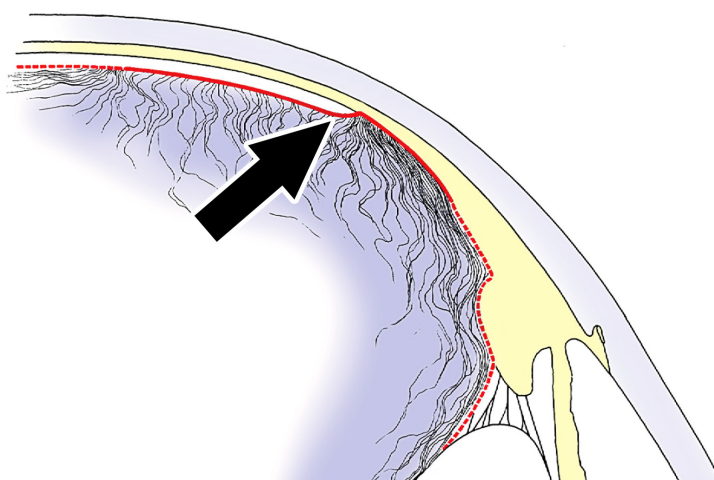


Figura 2.6. Ilustração da parte anterior do globo ocular, com localização da ora serrata (corte sagital). (adaptada da Ref. [24])

• Corpo Ciliar

O corpo ciliar (Figura 2.7) é a parte anterior mais espessa da túnica vascular que forma um anel interno muscular na zona frontal do globo ocular. Nesta estrutura, anterior à ora serrata, são encontradas bandas de fibras de músculo liso, designadas por músculos ciliares, e numerosas extensões, os processos ciliares, que estão ligadas a fibras zonulares, por sua vez, ligadas ao cristalino (Figura 2.8).

Existem três tipos de músculos ciliares: o radial, o longitudinal e o circular. Estes músculos têm a função de regular o processo de acomodação do cristalino durante a focagem da luz na retina. Os processos ciliares, além de assegurarem a ligação dos músculos ciliares ao cristalino (Figura 2.9), também são responsáveis pela produção activa de humor aquoso ^{[4] [19]}.

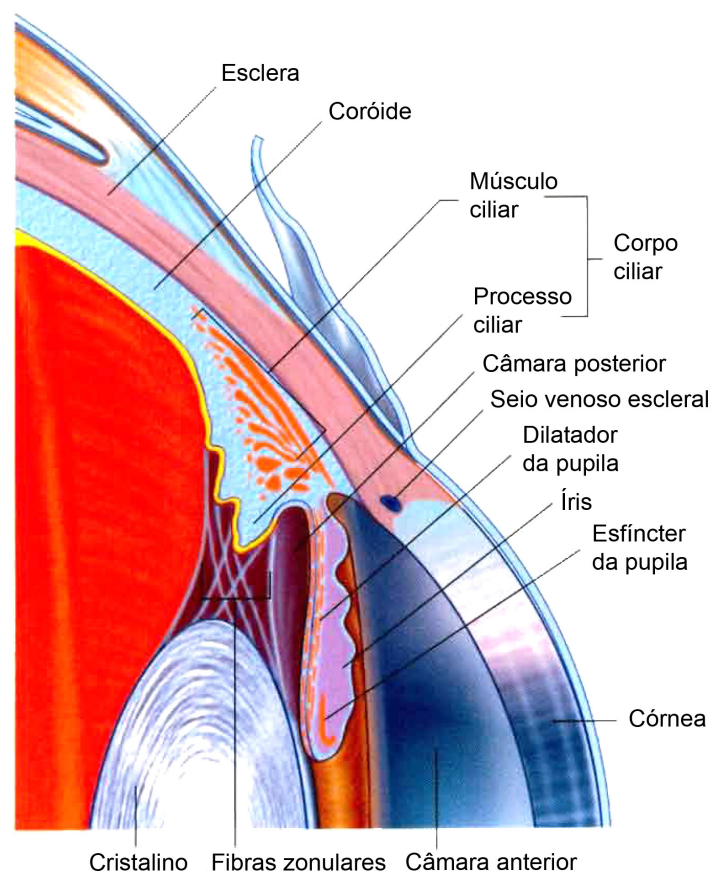


Figura 2.7. Esquema anatómico da parte anterior do globo ocular (corte sagital). (adaptada da Ref. [21])

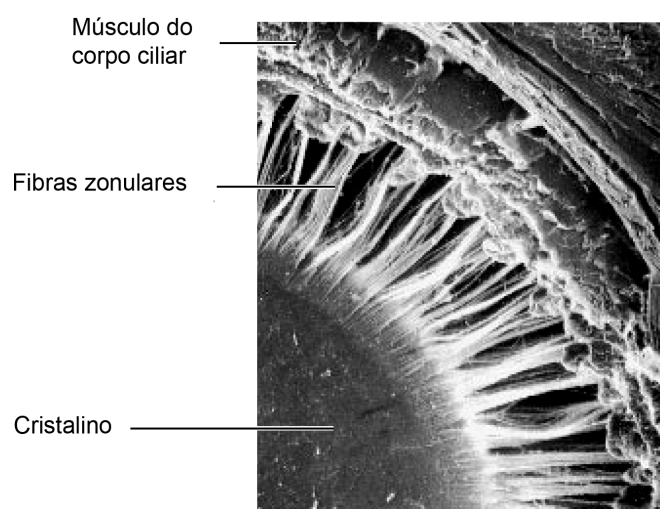


Figura 2.8. Micrografia electrónica de varrimento da parte anterior do olho mostrando a relação entre o cristalino, as fibras zonulares e os músculos ciliares. (adaptada da Ref. [19])

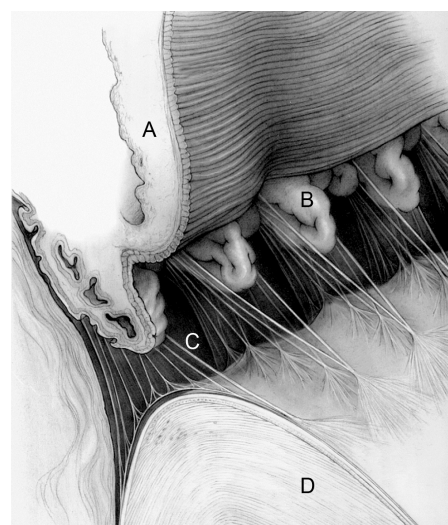


Figura 2.9. Corpo ciliar e cristalino. (A) Músculo ciliar; (B) Processo ciliar; (C) Fibras zonulares; (D) Cristalino. (adaptada da Ref. [24])

• Íris

A íris constitui a porção anterior da túnica vascular, projectando-se a partir do corpo ciliar. Esta é visível do exterior enquanto região colorida do globo ocular, podendo apresentar diferentes cores (castanho, azul, verde), dependendo da quantidade e localização dos pigmentos no tecido conjuntivo e no epitélio pigmentando. Caso não possua quaisquer pigmentos, a sua cor será vermelha devido à presença de vasos sanguíneos (situação dos albinos).

Estruturalmente, a íris consiste numa membrana de fibras de músculo liso dispostas, em dois grupos, segundo um padrão circular e radial. A contracção destas fibras musculares constitui um mecanismo de regulação do diâmetro da pupila, a abertura circular no centro da íris responsável por controlar a quantidade de luz que entra no globo ocular. A contracção das fibras do grupo circular, sphincter pupillae, diminui o diâmetro da pupila (miose), reduzindo a quantidade de luz que entra, enquanto a contracção das fibras do grupo radial, dilator pupillae, aumenta a abertura da pupila (midríase), possibilitando a entrada de uma maior quantidade de luz (ver Figura 2.10). Esta contracção muscular é controlada pelos reflexos e depende da intensidade da luz ambiente. Devido à densa pigmentação em melanina da íris, a passagem de luz é restringida à pupila ^{[4][13][19][21]}. O diâmetro da pupila varia entre 1.5 mm (miose) e 8 mm (midríase) ^[13].

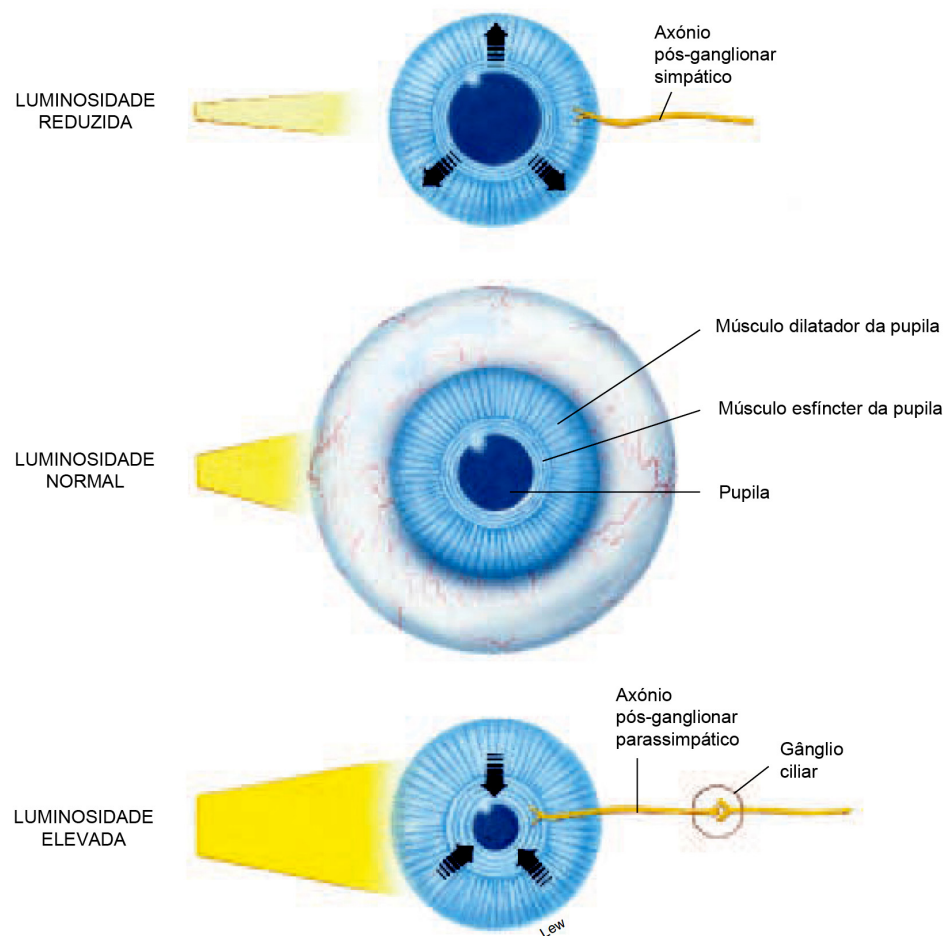


Figura 2.10. Dilatação e constrição da pupila em função da luz ambiente. (adaptada da Ref. [19])

2.1.1.3. Túnica Interna

A túnica interna é a camada mais interior do globo ocular que reveste a coróide. Esta é constituída pela retina, a camada nervosa responsável pela visão^[19], que se encontra descrita em pormenor na secção 2.1.2.

2.1.1.4. Cristalino

O cristalino (Figura 2.11) é a lente do olho que foca a luz do exterior na retina. É uma estrutura transparente biconvexa suspensa no globo ocular pelas fibras zonulares. Na sua constituição apresenta água (65%), minerais, fibras proteicas transparentes dispostas em finas camadas e possui uma cápsula externa, elástica e transparente, de colagénio que possibilita a fixação dos ligamentos de suspensão das fibras zonulares. As fibras do cristalino estão orientadas na direcção do eixo longitudinal, de pólo

a pólo, estando o seu centro situado na região equatorial. Estas fibras têm a sua origem no epitélio que reveste a superfície anterior da lente, abaixo da cápsula externa, sendo formadas durante o período de desenvolvimento embrionário e fetal e, também, durante a infância e na vida adulta [12] [19] [22].

A forma do cristalino determina o modo como os raios de luz são refractados e focados na retina. A sua forma é alterada pela contracção e relaxação dos músculos ciliares, aumentando ou diminuindo a sua potência focal, num processo designado de acomodação.

O processo de acomodação da lente (Figura 2.12) é necessário para a focagem dinâmica dos objectos, i.e., para se obter a focagem de um determinado objecto independentemente da sua distância ao olho. Quando os músculos ciliares estão relaxados, a distância entre a lente e os músculos é maior e, consequentemente, as fibras zonulares encontram-se contraídas e tensas, atribuindo uma forma mais achatada ao cristalino. A luz incidente é, assim, menos refractada, permitindo a focagem de objectos distantes. Quando ocorre a contracção dos músculos ciliares, a distância entre a lente e os músculos diminui, permitindo o relaxamento das fibras zonulares e tornando o cristalino mais esférico, i.e., com um raio de curvatura menor. Os raios de luz são mais fortemente refractados, ficando o olho acomodado à visualização de objectos próximos [13] [19] [22].

O cristalino apresenta um diâmetro aproximado de 9 mm e uma espessura média próxima de 3.7 mm [25].

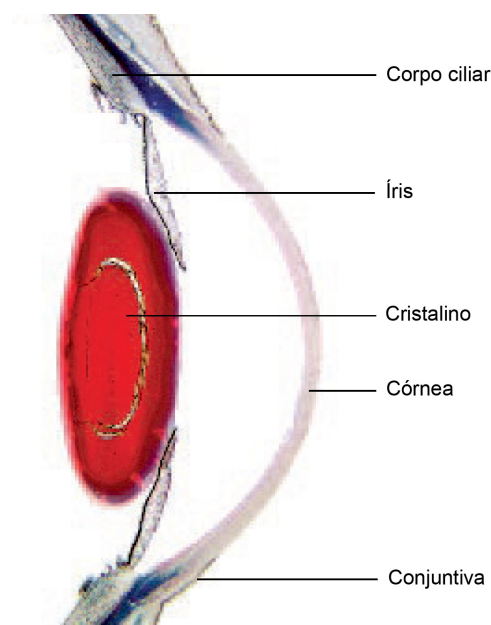


Figura 2.11. Fotomicrografia da porção anterior do olho. (adaptada da Ref. [19])

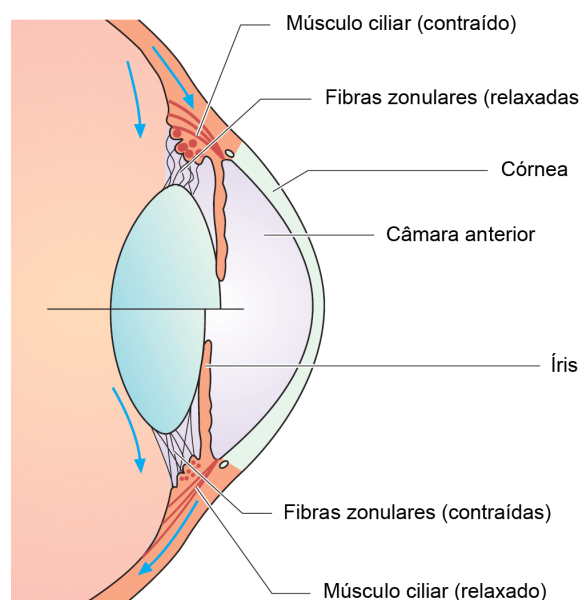


Figura 2.12. Diagrama simplificado do processo de acomodação do cristalino. (adaptada da Ref. [13])

2.1.1.5. Cavidades

O cristalino divide o interior do globo ocular em duas cavidades: a cavidade anterior e a cavidade posterior.

- **Cavidade Anterior**

A cavidade anterior encontra-se subdividida pela íris numa câmara anterior e numa câmara posterior. A câmara anterior está localizada na região entre a córnea e a íris e a câmara posterior está localizada na região entre a íris e o cristalino. Ambas as câmaras comunicam entre si através da pupila e estão preenchidas com um fluido designado de humor aquoso, que mantém uma pressão intraocular aproximada de 12 mmHg entre as duas câmaras, necessária para dar forma ao globo ocular.

O humor aquoso é um líquido opticamente claro e ligeiramente alcalino. É semelhante ao plasma sanguíneo na sua composição, contendo menor concentração de glicose e proteínas e maior concentração de ácido láctico e ácido ascórbico. Este é responsável pelo fornecimento de nutrientes e oxigénio à córnea e ao cristalino, bem como pela remoção dos produtos excretados no seu metabolismo celular. Um volume estimado de cerca de 5.5 ml de humor aquoso é segregado, diariamente, pelo epitélio vascular do corpo ciliar, deslocando-se desde a câmara posterior até à câmara anterior, através da pupila. Este líquido é drenado para fora do globo ocular através do seio venoso da esclera (o canal de Schlemm), localizado na junção entre a córnea e a íris, entrando em circulação na corrente sanguínea ^{[12] [19] [21]}.

- **Cavidade Posterior**

A cavidade posterior, de maior volume, consiste na região definida entre o cristalino e a retina. Esta cavidade encontra-se preenchida por uma substância transparente e gelatinosa designada de humor vítreo, atribuindo-se também a designação de corpo vítreo.

O humor vítreo é um gel semi-sólido, maioritariamente formado por água (cerca de 98 %, ou mais), com uma constituição semelhante à da córnea, excepto na proporção de água (cerca de 75 % na córnea). Apresenta, assim, na sua composição uma forma de colagénio, a vitrosina, e ácido hialurónico (mucopolissacarídeo), que são responsáveis pela sua viscosidade.

O humor vítreo contribui igualmente para a existência de uma pressão intraocular, que dá a forma ao globo ocular e serve para manter a retina em posição, pressionada contra a coróide. Este fluido não é produzido continuamente, como o humor aquoso, sendo formado numa fase pré-natal. À medida que os olhos se desenvolvem e aumentam de volume, durante o crescimento normal, é formado mais humor vítreo para preencher a cavidade posterior do globo ocular ^{[12] [13] [19] [21]}.

2.1.2. Retina

A retina (Figura 2.13) é uma camada de tecido nervoso que reveste o interior da região posterior do globo ocular, permanecendo em contacto directo com a coróide. Esta estende-se desde a borda circular do disco óptico, onde as fibras nervosas saem do olho, até uma região próxima do corpo ciliar, designada de ora serrata. É nesta camada interna que ocorre a estimulação por impulsos luminosos que desencadeia todo o processo de sensação visual ao nível do córtex cerebral.

Na sua essência, a retina é uma extensão do cérebro formada durante o período embrionário a partir da ectoderme neuronal, estando ligada a este através do nervo óptico. A sua função consiste em transformar a energia luminosa num sinal neural, que codifica a informação visual do ambiente exterior interpretada pelo cérebro. Embora apresente na sua constituição milhões de corpos celulares e processos, a retina têm a aparência de uma membrana fina e transparente ^{[12][19][24]}.

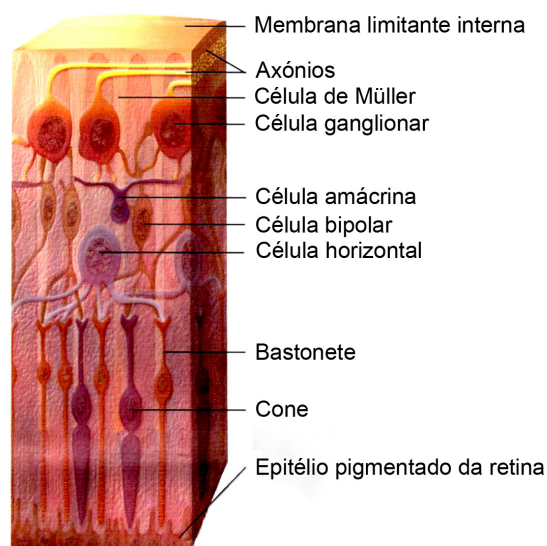


Figura 2.13. Representação estrutural da retina. (adaptada da Ref. [26])

2.1.2.1. Camadas da Retina

A retina, segundo os anatomistas, divide-se em dez camadas, sendo as suas fronteiras adjacentes consideradas pouco perceptíveis e definidas. O padrão das várias camadas é produzido pelos diversos tipos de neurónios dispostos ao longo das suas profundidades características no interior da retina ^[13].

A cada camada foi atribuída uma designação descritiva (Figura 2.14):

1. Epitélio Pigmentado da Retina (*Retinal Pigment Epithelium*)
2. Camada de Fotorreceptores (*Photoreceptor Layer*)
3. Membrana Limitante Externa (*External Limiting Membrane*)
4. Camada Nuclear Externa (*Outer Nuclear Layer*)
5. Camada Plexiforme Externa (*Outer Plexiform Layer*)
6. Camada Nuclear Interna (*Inner Nuclear Layer*)
7. Camada Plexiforme Interna (*Inner Plexiform Layer*)
8. Camada de Células Ganglionares (*Ganglion Cell Layer*)
9. Camada de Fibras Nervosas (*Nerve Fiber Layer*)
10. Membrana Limitante Interna (*Internal Limiting Membrane*)

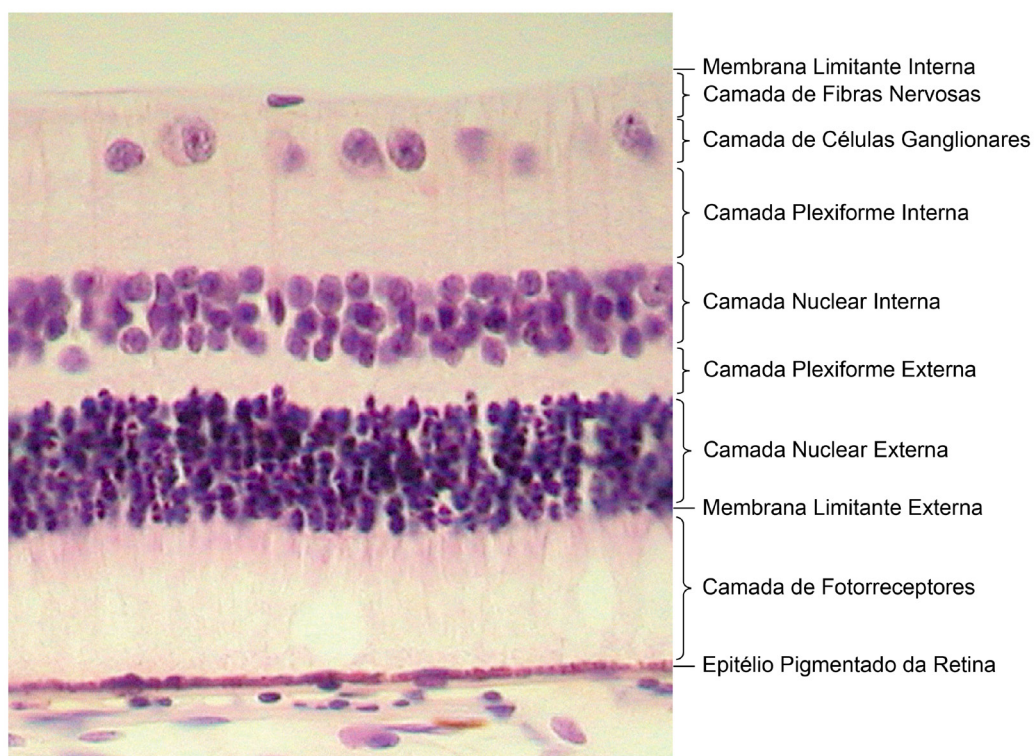


Figura 2.14. Fotomicrografia da retina. Observação das várias camadas. (adaptada da Ref. [24])

• Epitélio Pigmentado da Retina (EPR)

O epitélio pigmentado da retina consiste numa única camada de células hexagonais pigmentada, que se liga fortemente à coróide, através da fusão entre a sua membrana basal e a membrana de Bruch. Possui cerca de quatro a seis milhões de células EPR e cada célula interage com cerca de trinta a quarenta fotorreceptores.

O EPR apresenta diversas funções. Controla selectivamente o movimento de substâncias desde a

camada capilar da coróide (*choriocapillaris*) até à retina, sendo a *zonula occludens* do EPR uma parte importante da barreira hemato-retiniana. A presença de lisossomas nas suas células possibilita a existência de fagocitose dos fragmentos resultantes do derramamento contínuo dos discos do segmento exterior dos fotorreceptores. O EPR é responsável pelo metabolismo e armazenamento da vitamina A, que é utilizada na formação e renovação de moléculas de fotopigmento. Reduz o excesso de dispersão da luz no interior do globo ocular, uma vez que as suas células apresentam grânulos de pigmentos absorvedores de luz (melanossomas). A densidade de pigmentação difere nas várias partes da retina, existindo maior densidade de melanina nas células do EPR localizadas na mácula e na região equatorial. Podem existir outras estruturas pigmentadas, os grânulos de lipofusina, que contêm produtos resultantes da fagocitose, que aumentam de número com a idade. As suas células participam ainda na formação de complexos intercelulares partilhados com os fotorreceptores [24].

- **Camada de Fotorreceptores (CF)**

A camada de fotorreceptores é composta pelos segmentos interiores e exteriores dos cones e dos bastonetes. As projecções da superfície apical das células de Müller separam os segmentos interiores [24].

- **Membrana Limitante Externa (MLE)**

A membrana limitante externa não constitui uma verdadeira membrana, mas sim, várias junções intercelulares entre células fotorreceptoras (cones e bastonetes) e entre células fotorreceptoras e células de Müller, ao nível dos segmentos interiores. Observando ao microscópio óptico, esta designada membrana apresenta uma série de traços, semelhante a uma folha perfurada, através da qual atravessam os processos dos fotorreceptores. Esta faixa pode actuar como uma barreira metabólica restringindo a passagem de certas moléculas de maior dimensão [24].

- **Camada Nuclear Externa (CNE)**

A camada nuclear externa contém os corpos celulares dos cones e dos bastonetes. O corpo celular e o núcleo dos cones são maiores do que os dos bastonetes. As fibras exteriores dos cones são curtas e o seu núcleo encontra-se inserido numa única camada próxima da membrana limitante externa. Os corpos celulares dos bastonetes estão dispostos por filas entre os corpos celulares dos cones. A CNE é mais espessa na região da fóvea, onde possui cerca de 10 camadas de núcleos de cones [24].

- **Camada Plexiforme Externa (CPE)**

A camada plexiforme externa possui uma larga faixa, exterior, composta pelas fibras interiores dos cones e dos bastonetes e uma faixa mais estreita, interior, composta pelas sinapses formadas entre as células fotorreceptoras e as células da camada nuclear interna. As esférulas dos bastonetes e os pedículos dos cones formam sinapses com as células horizontais e bipolares da CPE. Muitas destas

sinapses consistem em invaginações no terminal do fotorreceptor (profundas nas esférulas e mais superficiais nos pedículos). A sinapse invaginante nos bastonetes pode ter múltiplos elementos pós-sinápticos (por vezes, mais de três). Nos cones a sinapse invaginante consiste em dois processos celulares pós-sinápticos.

Também podem ocorrer contactos sinápticos fora das sinapses invaginantess da CPE. As células horizontais podem estabelecer ligações sinápticas com as dendrites bipolares e comunicar outros processos celulares. Um único fotorreceptor pode estabelecer contacto com mais do que uma dendrite bipolar. O axónio longo do neurónio interplexiforme estabelece diversas ligações sinápticas com processos que entram nos terminais dos fotorreceptores.

São encontradas várias ligações, que formam a chamada densidade sináptica, nos aglomerados de dendrites bipolares e de processos de células horizontais na CPE. Estas densidades sinápticas são observadas, ao microscópio óptico, como uma série de linhas a tracejado e assemelham-se a uma membrana descontínua, designada membrana limitante média. Esta demarca a extensão de vascularização da retina, podendo impedir a propagação de hemorragias para camadas mais externas da retina [24].

- **Camada Nuclear Interna (CNI)**

A camada nuclear interna é constituída pelos corpos celulares das células horizontais, células amácrinas, células bipolares, células de Müller, neurónios interplexiformes e algumas células ganglionares. Os núcleos das células horizontais localizam-se ao lado da camada plexiforme externa e os das células amácrinas encontram-se junto da camada plexiforme interna, onde terminam os seus processos. A célula bipolar possui a sua dendrite na camada plexiforme externa e o seu axónio na camada plexiforme interna. O neurónio interplexiforme apresenta processos em ambas as camadas sinápticas, pensando-se que recebe estímulos na camada plexiforme interna e propaga-os até à camada plexiforme externa. É na camada nuclear interna (CNI) que está localizada a vascularização da rede capilar profunda da retina [24].

- **Camada Plexiforme Interna (CPI)**

A camada plexiforme interna é constituída pelas ligações sinápticas entre os axónios das células bipolares e as dendrites das células ganglionares. A CPI possui a sinapse formada entre os neurónios de segunda e terceira ordens da via visual.

Normalmente, o axónio das células bipolares invaginantess termina na metade interna da CPI, enquanto o axónio das células bipolares planas termina na sua metade externa. Também podem existir sinapses entre (1) os processos das células amácrinas e os axónios bipolares, (2) processos das células amácrinas, corpos das células ganglionares e dendrites, (3) células amácrinas, e entre (4) células amácrinas e neurónios interplexiformes. Podem também ser observados alguns corpos celulares deslocados de células ganglionares e de células amácrinas [24].

- **Camada de Células Ganglionares (CCG)**

A camada de células ganglionares constitui uma única camada de células, excepto na região próxima da mácula, onde a sua espessura aumenta para oito a dez camadas celulares, e no lado temporal do disco óptico, onde apresenta uma espessura de duas camadas celulares. As células ganglionares, embora dispostas lado a lado, encontram-se separadas pelos processos gliais das células de Müller.

Nesta camada podem ser encontradas células amácrinas deslocadas, com os seus processos para fora, assim como corpos de células de Müller deslocadas e células astrogliais. O número de células ganglionares diminui e a camada de fibras nervosas torna-se mais fina com a proximidade à ora serrata [24].

- **Camada de Fibras Nervosas (CFN)**

A camada de fibras nervosas é constituída pelos axónios das células ganglionares, dispondo-se paralelamente à superfície da retina. As fibras avançam além do disco óptico, curvam em ângulo recto e saem do olho através da lâmina crivosa como nervo óptico. Estas fibras, em geral, não possuem mielina na sua constituição, dentro da retina.

A CFN é mais espessa nas margens do disco óptico, onde todas as fibras se acumulam. As fibras que provêm da região macular são as responsáveis pelo transporte da informação que determina a acuidade visual, sendo por isso um importante grupo de fibras designado de feixe papilo-macular. Os vasos da retina, incluindo a rede capilar superficial, encontram-se preferencialmente na CFN, podendo localizar-se, parcialmente, na CCG. Na CFN é comum encontrarem-se processos de células de Müller, que revestem vasos e fibras nervosas [24].

- **Membrana Limitante Interna (MLI)**

A membrana limitante interna constitui o limite interior da retina. A superfície externa desta membrana é irregular e composta por extensas terminações de células de Müller, cobertas por uma membrana basal. A superfície interna, ou vítrea, é lisa e regular. A ligação entre esta membrana e o humor vítreo ainda se encontra em processo de investigação, sendo colocada a hipótese de esta ocorrer a um nível bioquímico. As fibras vítreas incorporadas na MLI localizam-se apenas na sua região periférica.

A membrana limitante interna da retina é contínua com a membrana limitante interna do corpo ciliar. Esta está presente sobre a região da mácula, mas apresenta algumas modificações na região do disco óptico, onde os processos dos astrócitos substituem os das células de Müller [24].

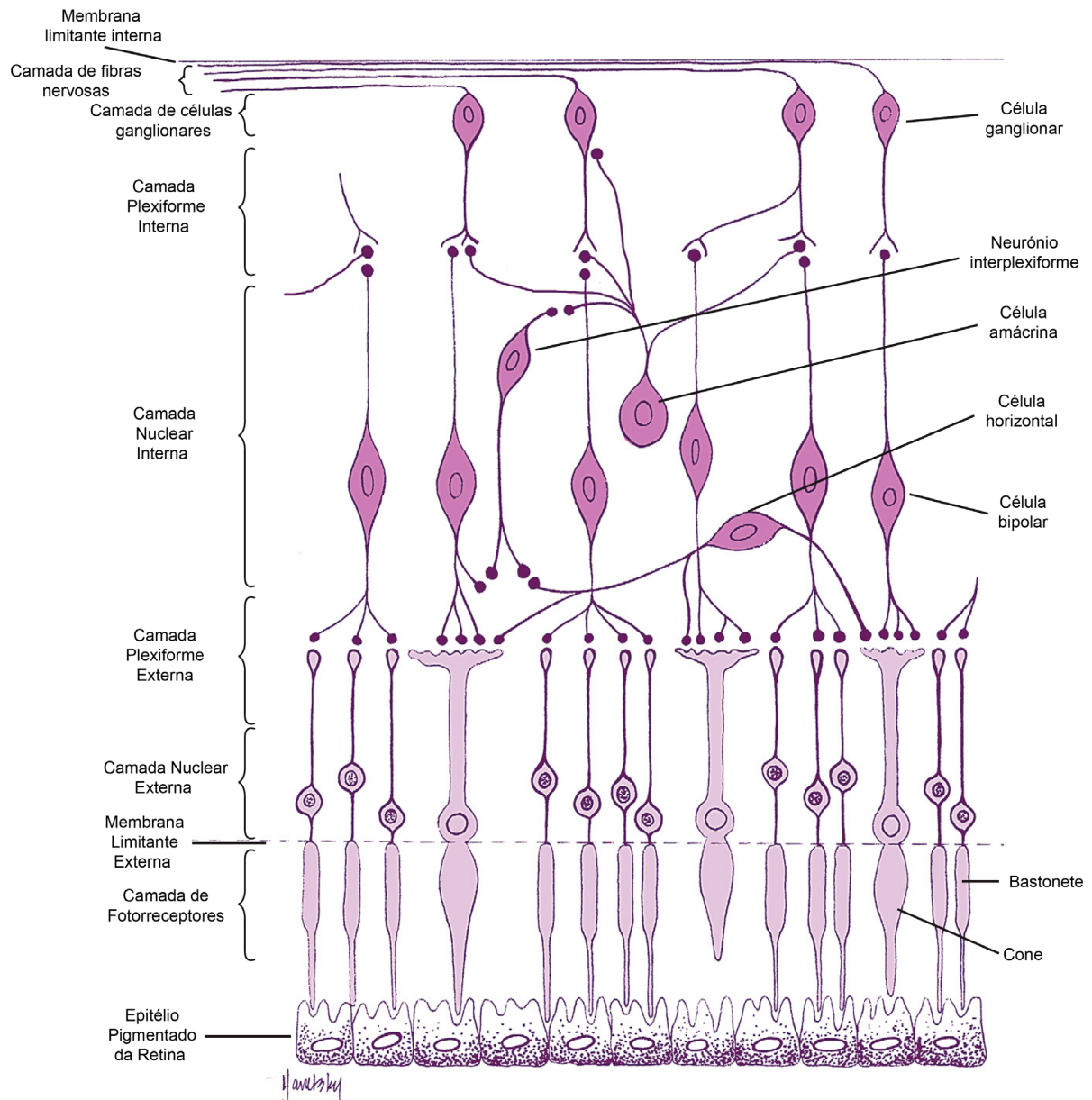


Figura 2.15. Representação esquemática das células e sinapses existentes nas dez camadas da retina. (adaptada da Ref. [24])

2.1.2.2. Regiões da Retina

A retina pode ser dividida em duas regiões, a periférica e a central. A retina periférica está relacionada com a detecção de movimento e de formas pouco detalhadas, enquanto a retina central está especializada na acuidade visual, no detalhe das formas. A região periférica ocupa a maior área da retina e é maioritariamente preenchida por bastonetes. A região central, que ocupa uma área relativamente pequena, é bastante rica em cones e tem a maior concentração de células ganglionares observada na retina [24].

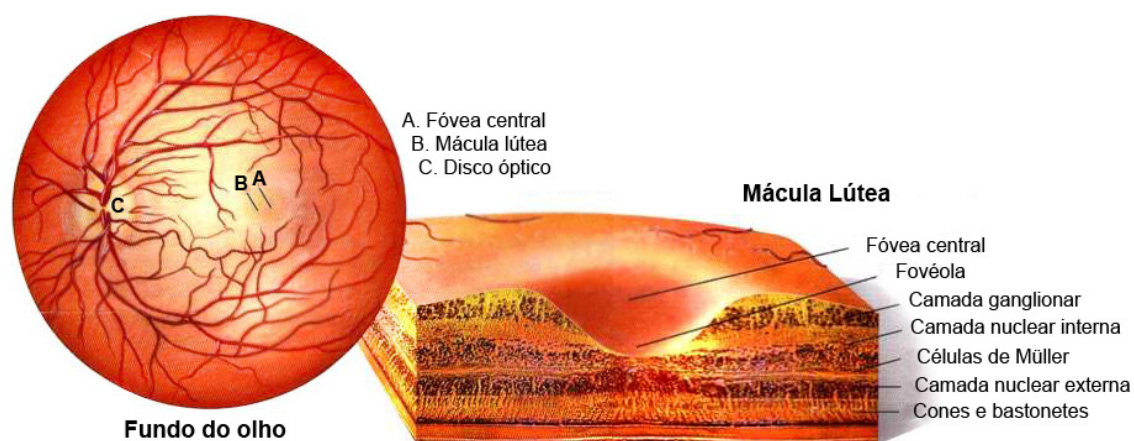


Figura 2.16. Ilustração do fundo ocular e da mácula lútea (secção transversal). (adaptada da Ref. [27])

• Retina Central

. Mácula Lútea

A mácula lútea (Figura 2.16) é a região mais escura da retina central. Apresenta um tom amarelado, devido à presença de pigmentos carotenóides, luteína e zeaxantina. Estes pigmentos têm sido encontrados em toda a retina, observando-se uma maior concentração nas camadas plexiformes da mácula. As células epiteliais pigmentadas são mais altas nesta região e possuem mais pigmento, algo que contribui para a sua tonalidade mais escura, variável de pessoa para pessoa. Aparentemente, os seus pigmentos têm a função de actuar como filtros redutores de aberrações cromáticas e, também, como agentes antioxidantes na protecção contra os danos provocados pela radiação UV.

A mácula lútea tem um diâmetro aproximado de 5.5 mm; o seu centro está a cerca de 3.5 mm da borda do disco óptico, para o lado no sentido temporal, e cerca de 1 mm abaixo do centro do disco. A área útil responsável pela visão cromática mede, aproximadamente, 9 mm de diâmetro, sendo a mácula lútea a sua região central. A região macular integral é composta pela fóvea, pela foveola e pelas áreas parafoveal e perifoveal (regiões anulares) [24].

. Fóvea (*Fovea Centralis*)

A fóvea (Figura 2.17) consiste na depressão superficial existente na região central da mácula. Esta depressão é formada devido à deslocalização das células da retina, ficando apenas os fotorreceptores no centro. Esta apresenta um diâmetro horizontal de cerca de 1.5 mm e possui a maior concentração de cones da retina, estimando-se em cerca de 199 mil a 300 mil cones por milímetro quadrado. Este número reduz-se rapidamente com o afastamento da fóvea, em todas as direcções. O rácio entre o número de cones e o de células ganglionares nesta área da retina, especializada na discriminação dos detalhes e na visão cromática, é de 1:1. Nas áreas mais periféricas, mais sensíveis à detecção de luz e mais pobres na discriminação de formas, existe um rácio elevado do número de bastonetes face ao de células ganglionares.

Na fóvea existe uma zona sem capilares, com um diâmetro de cerca de 0.4 a 0.5 mm, que possibilita a passagem de luz directa até ao segmento externo dos fotorreceptores. Os cones são os únicos fotorreceptores existentes no centro da fóvea. Estes encontram-se agrupados na camada, com os seus segmentos externos alongados. A maioria dos outros elementos da retina encontra-se deslocada, permitindo que a luz alcance os fotorreceptores directamente, sem interferências de outras células. As células da camada nuclear interna e da camada de células ganglionares deslocam-se lateralmente, acumulando-se nas paredes da fóvea, e os axónios dos fotorreceptores tornam-se mais longos à medida que se desviam da zona central. Esta região é designada de camada de fibras de Henle ^[24].

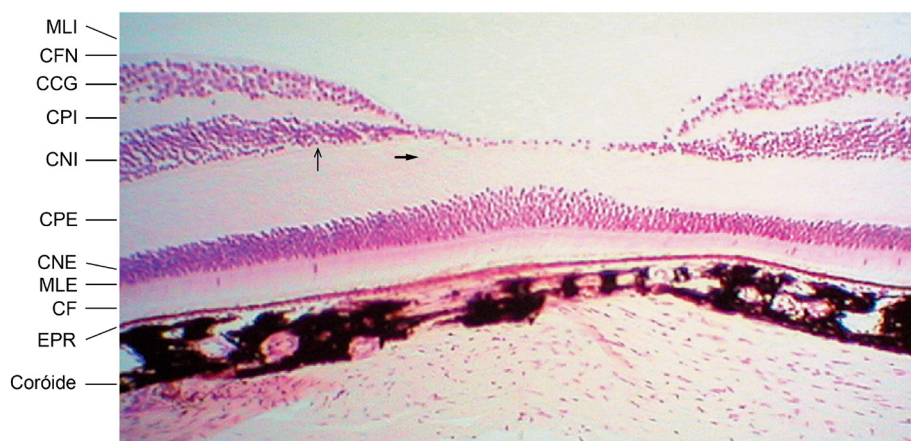


Figura 2.17. Fotomicrografia da região foveal. A seta horizontal destaca a orientação oblíqua das fibras e a seta vertical aponta para uma membrana limitante da camada CPE. (adaptada da Ref. [24])

. Fovéola

O diâmetro da fovéola é de, aproximadamente, 0.35 mm. Nesta região, a retina tem uma espessura aproximada de 0.13 mm, diferente de 0.18 mm no equador e de 0.11 mm na ora serrata.

A fovéola apresenta a mais densa população de cones com o menor diâmetro transversal de todos os fotorreceptores. As camadas presentes nesta região são o EPR, a CF, a MLE, a CNE, a camada de

fibras de Henle e a MLI. Deslocando lateralmente para a fóvea, começam a surgir as outras camadas da retina. Os processos das células de Müller são encontrados em toda a região macular, foveal e foveolar [24].

. Áreas Parafoveal e Perifoveal

A zona envolvente da fóvea pode ser dividida numa área interna parafoveal e numa área externa perifoveal (Figura 2.18). A zona parafoveal apresenta a maior concentração de células ganglionares e de células bipolares da retina. A camada nuclear interna pode atingir doze camadas celulares de espessura e a camada de células ganglionares pode atingir sete. A zona perifoveal começa onde a camada de células ganglionares atinge a espessura de quatro camadas celulares e termina onde esta apresenta a espessura de uma camada celular.

A largura da área parafoveal é de 0,5 mm e da área perifoveal é de 1,5 mm [24].

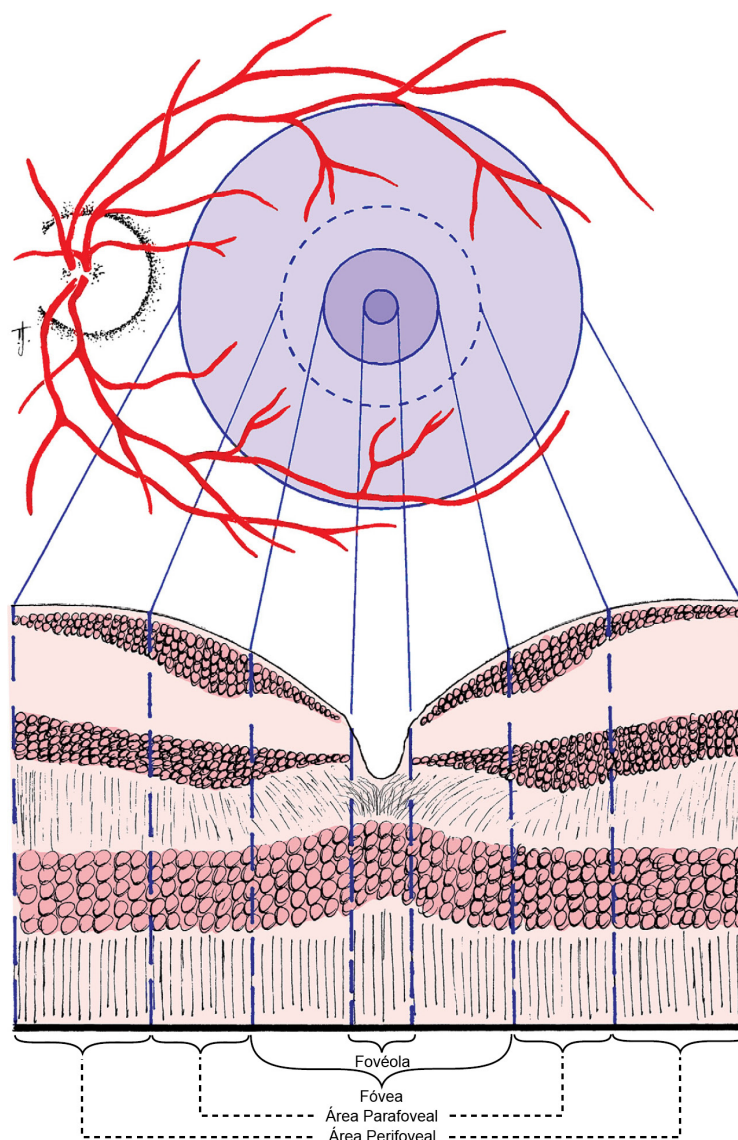


Figura 2.18. Regiões da retina e sua arquitectura histológica. (adaptada da Ref. [24])

- **Retina Periférica**

Na região periférica da retina, pobre em vasos capilares, os bastonetes são substituídos por cones deformados, as camadas nucleares fundem-se com as camadas plexiformes e a retina torna-se numa camada única de células irregulares, continuando como epitélio não pigmentado do corpo ciliar. O EPR é contínuo com o epitélio pigmentado externo do corpo ciliar e a MLI prossegue como membrana limitante interna do corpo ciliar.

A terminação periférica da retina, a ora serrata, localiza-se a cerca de 5 mm da linha equatorial do olho, na sua porção anterior. Esta terminação mede, aproximadamente, 2 mm de largura e constitui o local de transição da retina neural, composta de múltiplas camadas, para a camada singular, não pigmentada, do epitélio ciliar. A base vítrea, a ligação entre a retina e o humor vítreo, estende-se vários milímetros além da ora serrata [24].

- **Disco Óptico**

O disco óptico é a região onde se acumulam os axónios das células ganglionares e por onde estes saem para o exterior do globo ocular. Este disco possui um diâmetro horizontal de cerca de 1.7 mm e um diâmetro vertical aproximado de 1.9 mm. Aparentemente, o número de fibras nervosas correlaciona-se positivamente com o tamanho do disco óptico, sendo mais elevado nos discos de maior dimensão.

O disco óptico é constituído apenas pela camada de fibras nervosas e pela membrana limitante interna, sendo mais pálido do que as regiões envolventes da retina por não apresentar RPE. Esta zona da retina não contém quaisquer células fotorreceptoras, pelo que a luz incidente no disco óptico não é transformada em impulsos nervosos que se propagam até ao cérebro. Por este motivo, esta região representa um ponto cego fisiológico do olho, que é disfarçado pelos mecanismos de formação de imagem cerebrais.

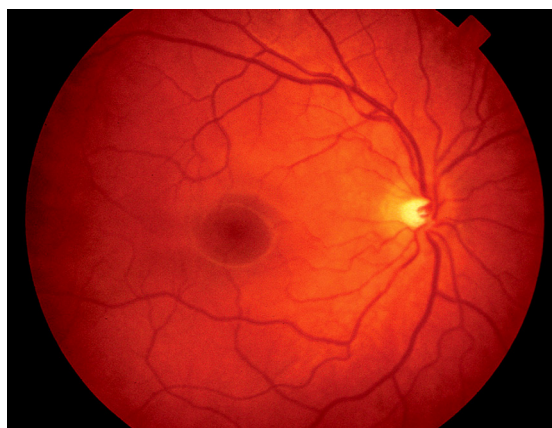


Figura 2.19. Imagem do fundo ocular normal do olho direito de um jovem. (adaptada da Ref. [24])

As margens são por norma planas, encontrando-se ao mesmo nível da retina, e na zona central forma-se um edema, em direcção ao humor vítreo, que constitui o topo do nervo óptico. São observados anéis em torno das margens do disco óptico, onde é visível o tecido branco da esclera a separar o nervo óptico da coróide. Como o EPR não se estende à fronteira do disco, a pigmentação escura da coróide torna-se bem visível e evidente. Algumas áreas de pigmentação irregular ao nível do EPR também são comuns de se observar perto desta região. O disco óptico constitui o local de entrada da artéria central da retina e o de saída da veia central da retina (Figura 2.19) [24].

2.1.3. Células Fotorreceptoras

As células fotorreceptoras (Figura 2.20 e Figura 2.21), os cones e os bastonetes, são células especializadas constituídas por fotopigmentos absorvedores de luz. Os seus nomes foram atribuídos tendo em conta as suas formas, embora hoje se verifique que nem sempre reflectem a forma que apresentam, particularmente na população de cones. Cada tipo de fotorreceptor tem o seu próprio nível de iluminação em que está activo. Os bastonetes tornam-se mais activos em condições de iluminação fraca, enquanto os cones tem um funcionamento mais activo em ambientes de maior luminosidade [24].

Na retina existem cerca de 5 milhões de cones e, aproximadamente, 120 milhões de bastonetes [17].

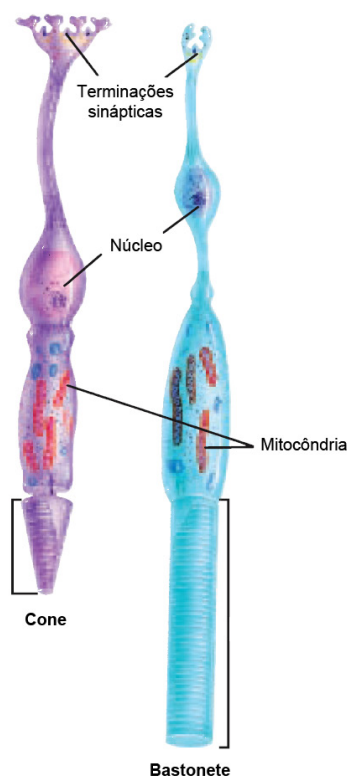


Figura 2.20. Ilustração das células fotorreceptoras da retina. (adaptada da Ref. [19])

- **Composição**

Os cones e os bastonetes são constituídos por várias partes, desde a camada do EPR: (1) o segmento externo, que contém as moléculas de pigmento visual para a conversão da luz em sinais neurais; (2) o cílio, uma haste de conexão; (3) o segmento interno, que contém o aparelho metabólico; (4) a fibra externa; (5) o corpo celular e (6) a fibra interna, que termina em sinapse [24].

- . **Segmento Externo**

O segmento externo é composto por discos membranosos (entre 600 a 1000 discos por bastonete) e é delimitado pela membrana plasmática da célula. Cada disco consiste numa bolsa membranar achatada, contendo no seu interior moléculas de pigmento visual. Estas moléculas iniciam processos de alterações bioquímicas quando são estimuladas pela energia dos fotões. A ponta deste segmento encontra-se orientada na direcção do EPR, estando a sua base virada para o segmento interno [24].

- . **Cílio**

O cílio consiste numa haste de conexão que se estende a partir do disco mais profundo e junta o segmento externo com o segmento interno, constituindo um canal de comunicação entre si. A membrana plasmática que envolve o segmento externo é contínua na região do cílio com a do segmento interno [24].

- . **Segmento Interno**

O segmento interno apresenta estruturas celulares e pode ser dividido em duas partes: o elipsóide e o mióide. O elipsóide constitui a parte mais próxima do segmento externo que contém mitocôndrias. A outra parte, mais próxima do corpo celular e, por vezes, designada de milóide, contém organelos celulares, concretamente, o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi. É nesta região que se localiza a síntese proteica. O eixo dos segmentos interno e externo encontra-se orientado na direcção da pupila do olho, algo que maximiza a capacidade de captação de luz do fotorreceptor. Esta orientação radial torna-se mais evidente nas células que se localizam em zonas mais afastadas da mácula [24].

- . **Fibra Externa, Corpo Celular e Fibra Interna**

A fibra externa estende-se desde o segmento interno do corpo celular, onde se localiza o núcleo. A fibra interna consiste num axónio que possui microtúbulos e que entra no corpo celular, apresentando na sua porção final terminais sinápticos especializados que contém vesículas sinápticas. As terminações nervosas do fotorreceptor estabelecem sinapses com as células bipolares e as células horizontais [24].

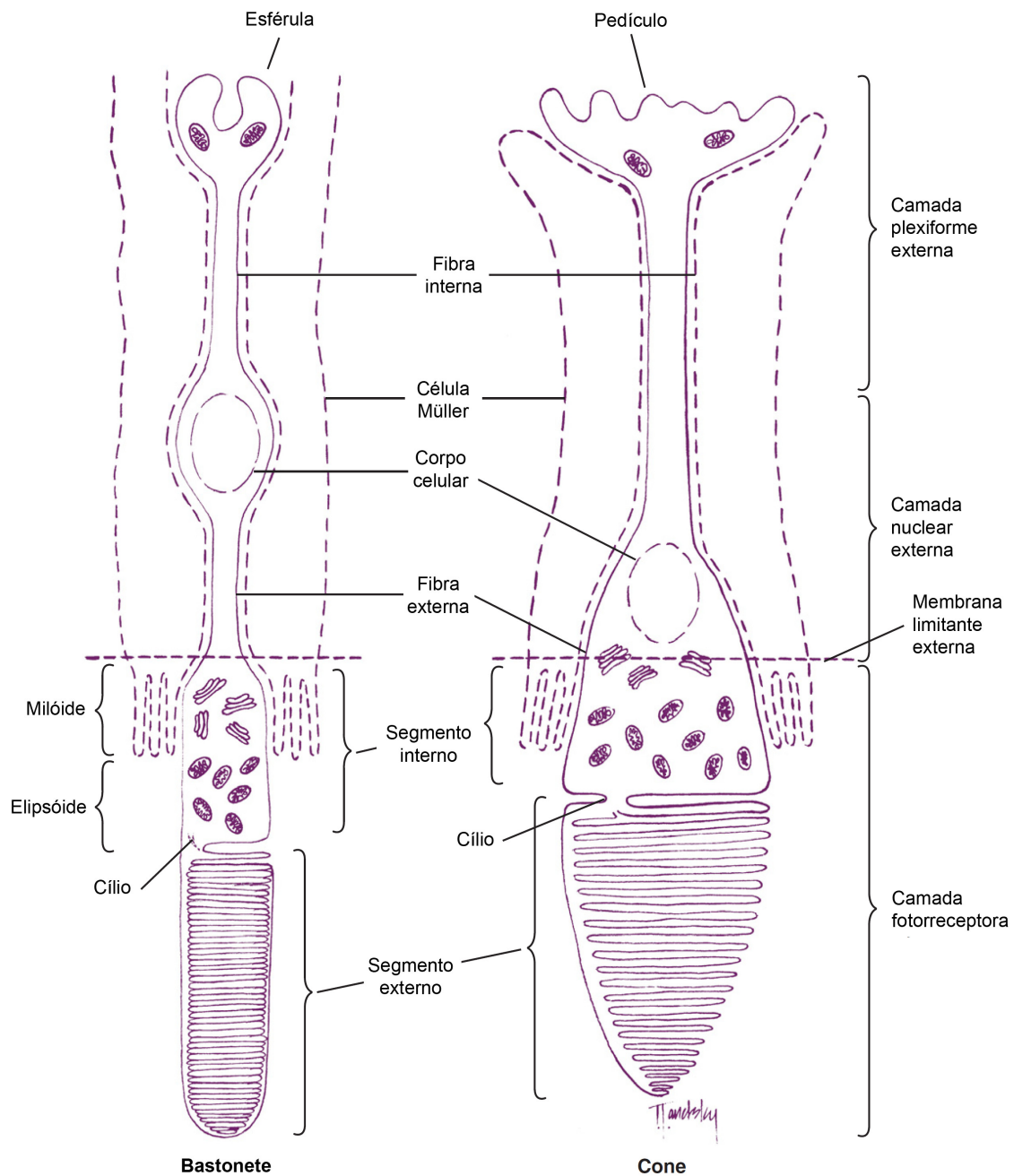


Figura 2.21. Representação esquemática da estrutura das células fotorreceptoras da retina. (adaptada da Ref. [24])

- **Morfologia**

- . **Bastonetes**

A membrana plasmática que reveste o segmento externo dos bastonetes é, por norma, separada das membranas dos discos que o constituem, excepto numa pequena região da base onde as invaginações desta membrana dão origem a outros discos.

Os discos apresentam uma largura bastante uniforme, armazenando no seu interior, delimitado pela sua membrana, o pigmento fotossensível rodopsina. Foi observado que os constituintes das membranas dos discos são produzidos no segmento interno e deslocam-se ao longo do cílio para serem incorporados nos discos do segmento externo base. Gradualmente, os discos mais recentes deslocam os anteriores para a periferia, onde serão depois digeridos pelas células do EPR durante o processo de fagocitose. Este processo de renovação do segmento externo parece envolver processos activos no EPR e no segmento externo. Os discos são, aparentemente, eliminados regularmente, existindo uma maior taxa de eliminação durante a madrugada.

Os segmentos interno e externo dos bastonetes apresentam larguras semelhantes. O segmento interno liga-se ao corpo celular por intermédio da fibra externa e a fibra interna estende-se desde o corpo celular, terminando numa estrutura arredondada designada de esférula. A superfície interna da esférula possui invaginações e forma um complexo sináptico que contém dendrites bipolares e processos de células horizontais. Cada esférula estabelece sinapses com uma a quatro células bipolares e os bastonetes libertam o neurotransmissor glutamato ^[24].

- . **Cones**

O segmento interno do cone encontra-se envolvido pela membrana plasmática que, neste caso, é contínua com as membranas constituintes dos discos, não tão facilmente separáveis como nos bastonetes. Na maioria dos cones, os discos da base são mais largos do que os da ponta, o que lhes confere uma forma cónica, embora os segmentos externos de alguns cones apresentem uma forma semelhante à dos bastonetes. O segmento externo do cone é mais curto do que o do bastonete e pode não alcançar a camada EPR. Apesar disso, desenvolvem-se extensões tubulares nas células epiteliais que envolvem o segmento externo dos cones, desde a superfície apical ^[24].

Os discos possuem, no seu interior, uma das três moléculas de pigmento visual. Cada molécula de pigmento é activada pela absorção de luz numa gama específica de frequências do espectro electromagnético. A absorção ocorre, essencialmente, a 420 nm (azul), a 534 nm (verde) e a 564 nm (vermelho) ^[28].

Estudos sugerem que a formação de novos discos ocorre na base do cone e que, devido às ligações mais extensas com a membrana plasmática, as moléculas difundem-se ao longo da membrana do segmento externo, em vez de se limitarem ao interior dos discos, como acontece nos bastonetes. Os discos dos cones são também eliminados de forma periódica, normalmente ao fim do dia, pelas células do EPR. Os factores que regulam o ciclo de eliminação dos discos ainda se encontram em investigação, tal como o mecanismo através do qual os discos se tornam mais estreitos na direcção do topo dos cones ^[24].

A forma do segmento interno também contribui para o formato do cone. A região elipsóide do cone é mais larga e possui mais mitocôndrias do que os bastonetes. A fibra externa, quando presente no cone, é curta e robusta. A fibra interna termina numa estrutura plana e larga, designada de pedículo, que apresenta várias invaginações ao longo da sua superfície e que pode estabelecer ligações sinápticas com células bipolares e com outros cones ou bastonetes. Tal como nos bastonetes, os cones usam o glutamato como neurotransmissor [24].

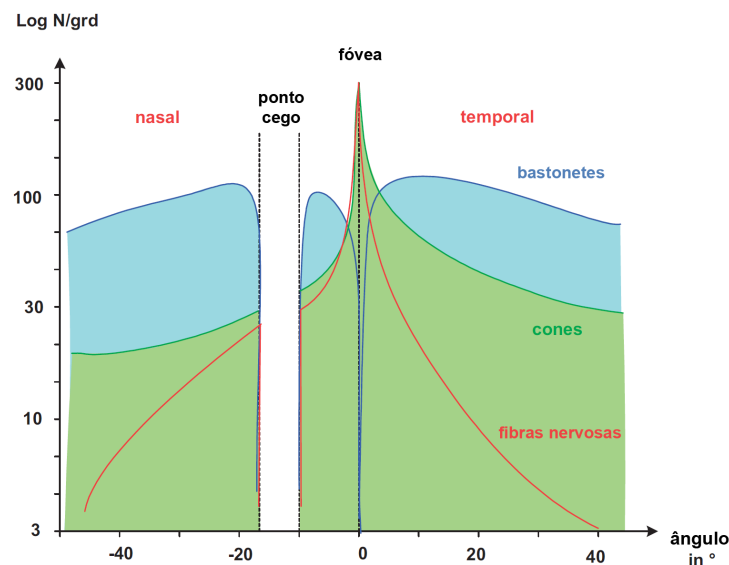


Figura 2.22. Distribuição dos cones, bastonetes e fibras nervosas no olho humano. A localização central da fóvea constitui a referência do ângulo de campo. O logaritmo do número de receptores (N) por grau do ângulo de campo está representado no eixo vertical. (adaptada da Ref. [17])

2.1.4. Espectro visual

Os olhos transformam a energia do espectro electromagnético (Figura 2.23) em impulsos nervosos interpretáveis pelo cérebro. Apenas uma região limitada deste espectro excita as células fotorreceptoras. A luz que é visível pelo olho humano apresenta um comprimento de onda (c.d.o.) aproximado de 400 a 700 nm. A radiação de maiores comprimentos de onda, na gama dos infravermelhos, não possui energia suficiente para excitar os fotorreceptores a produzir impulsos nervosos, sendo percebida apenas como calor por outras vias sensitivas. A luz ultravioleta (UV), que possui menor c.d.o. e maior energia que a luz visível, é filtrada pela coloração amarela do cristalino.

A visão a cores deve-se à existência de três tipos de cones especializados na retina. Cada tipo de cone apresenta o respectivo pigmento fotossensível que absorve a luz da região azul, verde ou vermelha do espectro electromagnético. Os cones azuis são estimulados pela luz de c.d.o. entre 400 e 550 nm, os cones verdes pela luz de c.d.o. entre 450 e 550 nm e os cones vermelhos pela luz de c.d.o. entre 500 e 700 nm [19] (Figura 2.24).

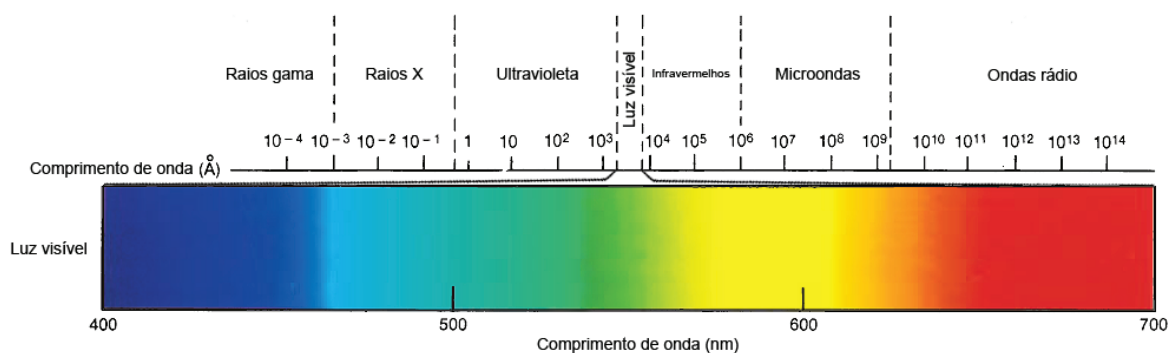


Figura 2.23. O espectro eletromagnético (em cima) é mostrado em unidades de Angstrom ($1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$). O espectro visível (em baixo) constitui apenas uma pequena amostra desse espectro e é mostrado em unidades de nanómetros ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$). (adaptada da Ref. [19])

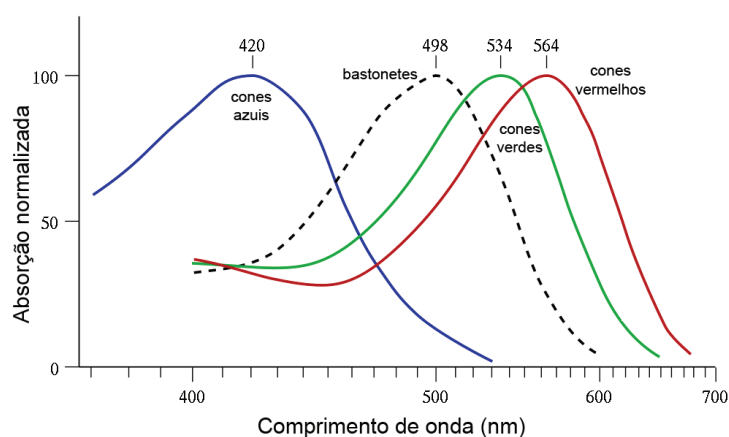


Figura 2.24. Absorvância normalizada dos fotorreceptores para diferentes c.d.o. da luz.. (adaptada da Ref. [28])

2.2. Degeneração Macular

A Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI) é uma doença ocular crónica e degenerativa que provoca a cegueira a milhões de humanos adultos no mundo ocidental. Embora se assuma tratar-se de um fenómeno natural relacionado com o envelhecimento normal, ainda não são bem compreendidos todos os mecanismos e sequelas dos eventos bioquímicos, celulares e/ou moleculares que promovem o seu aparecimento. Os dados disponíveis fornecem fortes evidências de que uma percentagem significativa dos casos de DMRI tem uma componente genética associada, no entanto, ainda não foram identificados os genes que contribuem para o desenvolvimento desta doença ^[1].

Existem essencialmente duas formas clínicas da DMRI: a DMRI seca e a DMRI húmida. A DMRI seca (Figura 2.25) é o tipo de degeneração macular mais comum, sendo diagnosticada em cerca de 85% a 90% dos casos. Pode-se desenvolver nos dois olhos, simultaneamente, ou apenas num. Numa etapa inicial, esta desenvolve-se com o aparecimento de drusas entre o epitélio pigmentado da retina (EPR) e a membrana de Bruch. A acumulação constante de drusas promove a deterioração da camada do EPR, danificando a camada de fotorreceptores e, conseqüentemente, originando pontos cegos na área da visão central ^[2].

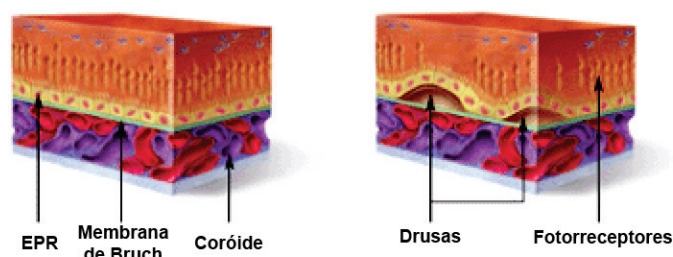


Figura 2.25. Ilustração da secção transversal da mácula normal (esquerda) e com drusas secas (direita). (adaptada da Ref. [2])

A DMRI húmida (Figura 2.26) é um tipo de degeneração macular mais severo e menos comum. O seu nome deriva da existência de sangue nas camadas mais profundas da retina. Num processo designado de neovascularização coroidal, desenvolvem-se, espontaneamente, vasos sanguíneos novos e anormais por baixo da retina. Ao longo deste processo, a membrana de Bruch sofre deterioração por acção das drusas, permitindo a penetração dos novos vasos sanguíneos na retina. Estes vasos recém-formados, por serem fracos e anormais, vertem o seu conteúdo sanguíneo no interior da retina, separando e levantando as camadas adjacentes. Este processo danifica os fotorreceptores de forma rápida e irreversível, impossibilitando-os de transmitir os sinais visuais até ao cérebro [2].

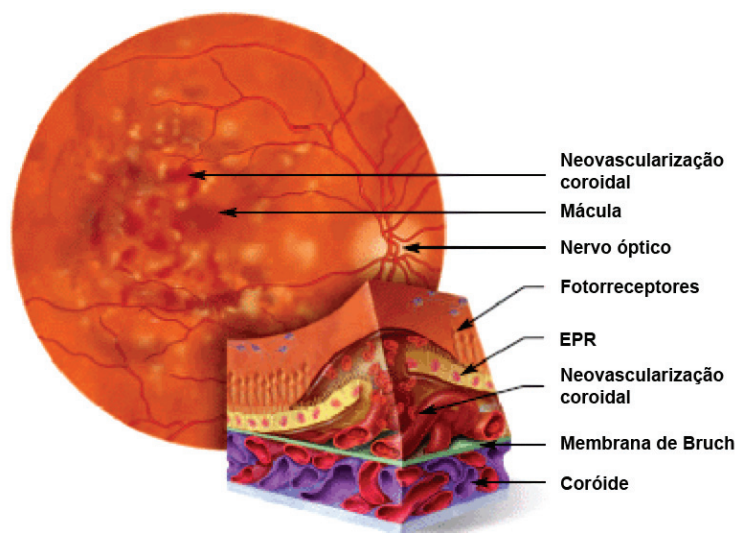


Figura 2.26. Ilustração do fundo ocular e da secção transversal da mácula respectiva. Exemplo de DMRI húmida. (adaptada da Ref. [2])

Ambos os tipos de DMRI podem danificar totalmente a região macular da retina, levando a uma perda progressiva da visão central, que impossibilita a observação detalhada dos objectos. As actividades que dependem da acuidade visual tornam-se, assim, impossíveis de se realizar, afectando a qualidade de vida de quem apresenta DMRI. Uma detecção precoce e uma intervenção imediata constituem a chave da prevenção, ou do adiamento, da perda de visão. O principal objectivo deste

projecto consiste em simular hipóteses de detecção precoce desta doença, tendo em consideração as características físicas das principais estruturas associadas ao seu desenvolvimento: as drusas [2].

2.2.1. Drusas

As drusas são muito comuns de se observar em indivíduos com idade superior a 60 anos e no contexto clínico da DMRI. A sua contribuição específica para o desenvolvimento da DMRI não é clara, embora sejam reconhecidas como lesões características da DMRI. Do ponto de vista clínico, a DMRI raramente é diagnosticada na ausência de drusas [1].

Alterações patológicas ao nível da membrana de Bruch são comuns no processo de envelhecimento e nas doenças relacionadas com a idade. A membrana de Bruch, situada no limite entre o EPR e a camada capilar principal da coróide (*choriocapillaris*), é composta por duas camadas de colagénio (interna e externa) que compreendem uma região central composta por fibras e proteínas de elastina. Uma alteração comum que ocorre nesta interface é a deposição de material extracelular, referido como drusas, entre a lâmina basal do EPR e a camada interna de colagénio da membrana de Bruch (Figura 2.27). As drusas representam, deste modo, um factor de risco considerável no desenvolvimento da DMRI, sendo também referidas como bioindicadores desta doença [1].

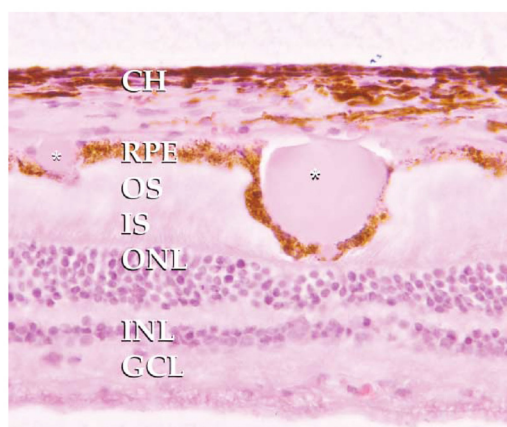


Figura 2.27. Fotomicrografia que mostra a aparência e a localização de drusas duras. Asteriscos, drusas; CH, coróide; IS, segmentos interiores dos fotorreceptores, OS, segmentos exteriores; ONL, camada nuclear externa; INL, camada nuclear interna; GCL, camada de células ganglionares. (adaptada da Ref. [1])

2.2.1.1. Morfologia

Está disponível uma vasta quantidade de literatura relacionada com as características clínicas, histológicas e estruturais das drusas. Existem vários estudos acerca da classificação dos seus fenótipos, das suas distribuições e da sua contribuição para o risco de desenvolvimento da DMRI. A maioria destes estudos concentra-se, essencialmente, na aparência do fundo ocular e nas características morfológicas das drusas [1].

Embora existam vários sistemas de classificação de drusas, que aplicam diferentes critérios no seu processo de avaliação, existe um consenso geral acerca de algumas características das drusas relacio-

nadas com a idade. Os termos mais utilizados pelos médicos na descrição das drusas são os termos dura (*hard*) e mole (*soft*).

As drusas duras surgem como pequenos nódulos amarelos punctiformes. Estas possuem, geralmente, um contorno arredondado e um declive acentuado nos lados, que contrasta com o declive lateral das drusas moles, que se apresenta mais suavizado. As drusas moles tendem a ser maiores do que as drusas duras. Nas fotografias do fundo ocular, são observadas com uma coloração pálida amarela, ou com um tom branco-acinzentado, e em forma de cúpula, formando elevações nas camadas da retina. Estas drusas são frequentemente associadas a descolamentos do EPR e à neovascularização da coróide [1].

Segundo, por exemplo, o sistema Wisconsin de classificação de drusas, baseado na avaliação de fotografias a cores do fundo ocular (Figura 2.28), as drusas duras apresentam-se discretas e com um diâmetro entre 1 e 63 μm e as drusas moles possuem um diâmetro superior a 125 μm ou entre 63 e 125 μm , caso apresentem uma espessura visível [1].

Ambos os tipos de drusas, duras e moles, se podem aglomerar em estruturas de maior dimensão, podendo perder os seus limites de fronteira e passando a ser descritas como drusas difusas. Foi observado que quando as drusas duras desaparecem, o EPR e a retina exterior podem tornar-se atróficos, levando a uma atrofia geográfica [1].

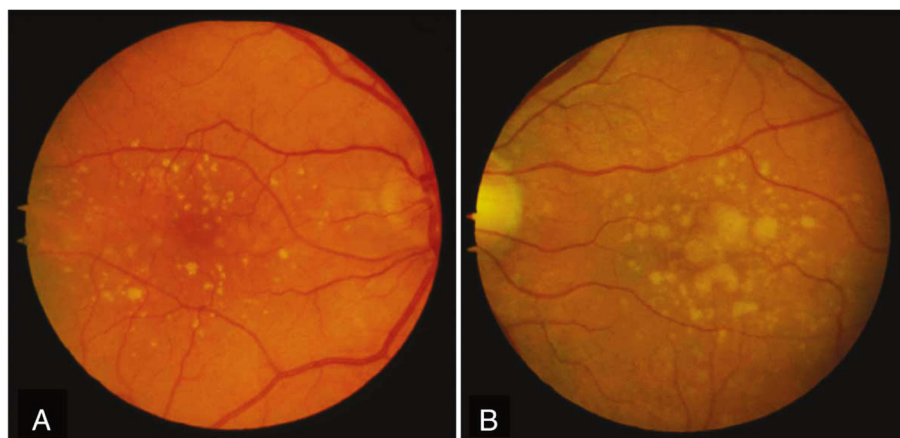


Figura 2.28. Comparação do aspecto macroscópico de dois tipos de drusas observados no fundo ocular. (A) Drusas duras; (B) Drusas moles. (adaptada da Ref. [1])

O tamanho, o número e a extensão de confluência das drusas são factores importantes na determinação do risco de se vir a desenvolver DMRI. A existência de drusas na região da mácula constitui um factor de risco elevado quanto ao desenvolvimento das duas formas clínicas predominantes, a DMRI seca e a DMRI húmida. A existência de drusas fora da mácula também pode aumentar o risco de desenvolvimento de DMRI [1].

A presença de drusas moles, grandes e/ou confluentes está correlacionada com a ocorrência da neovascularização coroidal. O risco relativo do desenvolvimento de neovascularização coroidal em olhos que possuem cinco, ou mais, drusas é de 2.1, enquanto nos olhos com uma ou mais drusas

grandes este risco reduz-se para 1.5 ^[1].

A presença de drusas está associada a várias deficiências visuais que ocorrem antes da perda da acuidade visual. Podem ocorrer alterações na sensibilidade ao nível do contraste de cores, nos mecanismos de recuperação macular, na sensibilidade do campo visual central e na sensibilidade ao contraste espaço-temporal. Alguns estudos recentes têm demonstrado que a acuidade visual melhora, em alguns casos, após a fotocoagulação a laser e a, consequente, regressão das drusas. Estas observações estão de acordo com a perspectiva da existência de uma correlação entre as drusas (Figura 2.29) e a perda da visão em pacientes com DMRI ^[1].

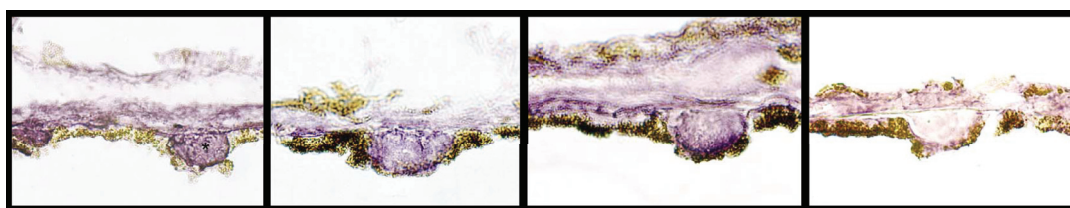


Figura 2.29. Drusas associadas ao envelhecimento e DMRI. (adaptada da Ref. [1])

Em 1995, um grupo de estudos internacional (*International ARM Epidemiological Study Group*) desenvolveu um esquema de classificação da maculopatia relacionada com idade, que incorpora alguns parâmetros que se relacionam com a presença de drusas na retina. Segundo este esquema, a maculopatia é definida como uma doença degenerativa associada a pessoas de 50 anos de idade ou mais, caracterizada na classificação de transparências coloridas do fundo ocular pela presença de drusas moles com um diâmetro de $63\ \mu\text{m}$, ou mais, na hiperpigmentação e/ou hipopigmentação do EPR, no descolamento do EPR, entre outros ^[1].

2.2.1.2. Biogénese

São discutidas várias teorias acerca da biogénese das drusas. Um dos princípios centrais das várias hipóteses estudadas é o de que os processos inflamatórios e/ou imuno-mediados, onde se incluem o recrutamento e a maturação de células dendríticas, desempenham um papel fundamental na biogénese das drusas e no desenvolvimento da DMRI. Este princípio introduz um novo paradigma na génese das drusas e na sua relação com a DMRI, baseado na interacção dinâmica entre os factores que induzem e sustentam a inflamação crónica local e os mecanismos que poderão ter evoluído para atenuar isso ^[1].

A DMRI é tipicamente associada a pigmentações anormais atribuídas ao EPR. A acumulação de drusas pode causar interferências locais na troca de metabolitos e de resíduos entre a choriocapillaris e a camada EPR, levando a um mau funcionamento ou à morte do EPR.

Várias hipóteses têm sido avançadas na explicação dos mecanismos que levam às alterações de funcionamento do EPR e ao desenvolvimento da DMRI, durante o envelhecimento. Nestas hipóteses

incluem-se mutações genéticas, oxidação, acumulação de lipofuscina, danos causados pela luz, entre outros. A degeneração do EPR acaba por provocar a degeneração das células fotorreceptoras subjacentes, algo que justifica a perda progressiva da visão central característica da DMRI [1].

Alguns componentes do EPR, incluindo lâminas basais, grânulos de lipofuscina e melanina, são observados no interior das drusas, apresentando evidências de que provavelmente contribuem para a formação das drusas e para o seu volume (Figura 2.30). A observação de que o EPR sintetiza moléculas de mRNA* para um certo número de moléculas associadas às drusas, a níveis relativamente elevados, também suporta o papel fundamental do EPR na sua génese [1].

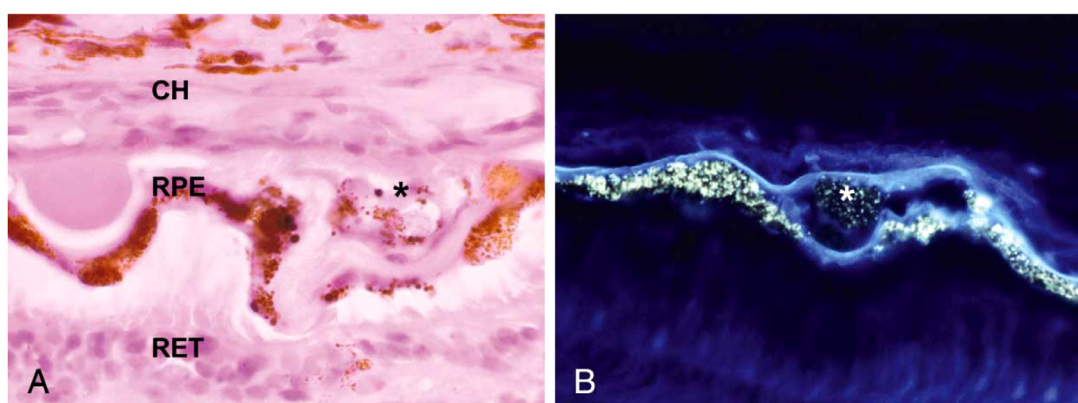


Figura 2.30. Fotomicrografias que revelam a presença de lipofuscina autofluorescente/grânulos de pigmento no interior de drusas pequenas. Estas imagens suportam o conceito de que as células do EPR contribuem para a formação das drusas. (A) Material do EPR visível no interior da drusa (asterisco); CH, coróide; RPE, epitélio pigmentado da retina; RET, retina; (B) Autofluorescência UV evidencia a presença de lipofuscina do EPR na drusa. (adaptada da Ref. [1])

2.2.1.3. Composição

Vários estudos têm sido realizados com o objectivo de se determinar a composição das drusas. Conhecendo a sua constituição torna-se possível uma melhor compreensão dos processos que desencadeiam as doenças associadas e a realização de novos estudos sobre tratamentos futuros mais eficazes e seguros.

Estes estudos têm revelado que as proteínas associadas aos processos de inflamação são predominantes entre os elementos constituintes das drusas. Transcrições que codificam uma série destas moléculas têm sido detectadas em células da retina, do EPR e da coróide. Estes dados também levaram a observar que as células dendríticas, que armazenam antigénios, estão intimamente associadas ao desenvolvimento de drusas [1].

* O RNA mensageiro (mRNA) é uma molécula que transporta informação genética do núcleo para outras partes da célula, onde ocorre a síntese de proteínas. Codifica a sequência de aminoácidos de uma proteína [29].

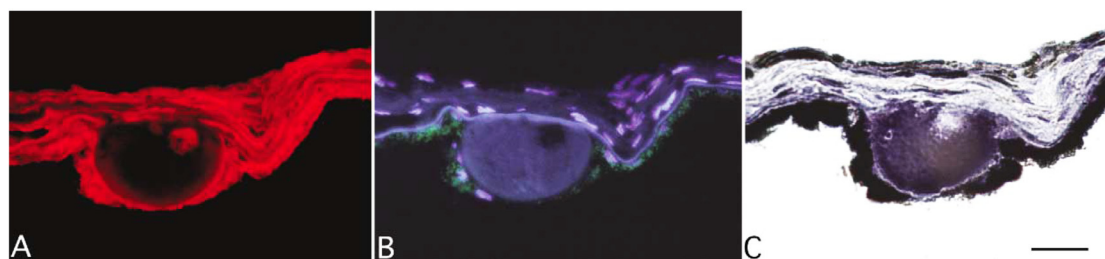


Figura 2.31. Cortes em série de uma drusa marcada com rodamina-aglutinina de amendoim conjugada após tratamento com neuraminidase (A), autofluorescência UV (B) e com corante *Sudan black B* (C). Barra = 30 μm (adaptada da Ref. [1])

Em meados do século XIX, Donders começou a inferir a presença de lípidos nas drusas, referindo que eram ricas em gordura, baseando-se na aparência das pequenas inclusões esféricas que observava nalguns olhos. Investigações mais recentes revelaram que as drusas são histoquimicamente re-activas quando entram em contacto com *Sudan black B*, que atribui uma cor preta a diversos lípidos (Figura 2.31), ou com *Oil red O*, um corante de lípidos neutros que adquire uma cor vermelha (Figura 2.32). Glicolípidos, cerebrosídeos e gangliosídeos foram alguns dos constituintes lipídicos sugeridos para a sua composição. Estudos mais recentes, do ano 2001, que utilizaram uma combinação de análises bioquímicas e histoquímicas, revelaram a presença de colesterol esterificado e não-esterificado ^[1]. Noutro estudo do mesmo ano, detectou-se igualmente a presença de ésteres de colesterol nas drusas, utilizando a técnica de microscopia óptica de polarização. Nesse estudo não foram encontradas diferenças entre drusas de tamanhos diferentes ou localizadas em regiões diferentes da retina ^[30].

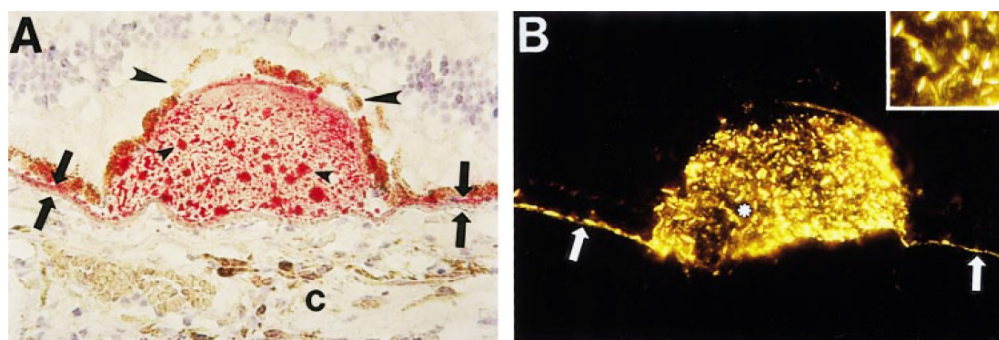


Figura 2.32. Drusas. (A) Drusa marcada positivamente com corante *Oil red O*. As setas opostas apontam para a membrana de Bruch. Os apontadores pequenos evidenciam inclusões intensamente coradas. Verifica-se um rompimento da camada EPR acima da drusa (apontadores maiores). A letra C identifica a coróide. Ampliação: 230x (B) Drusa observada através de luz polarizada, a 21 °C. As setas apontam para a membrana de Bruch. A ampliação extra observada (460x) é relativa à zona onde se encontra o asterisco. (adaptada da Ref. [30])

Além de lípidos, as drusas também apresentam glícidos e proteínas na sua composição. Com o desenvolvimento de novas técnicas e processos de detecção tornou-se possível encontrar cadeias de açúcares nas drusas. Glicoconjugados ricos em galactosamina, glucose, glicosaminoglicanos, N-acetilglicosamina são alguns dos constituintes sugeridos pelos estudos [1].

Quanto à composição proteica é sugerida a presença de ubiquitina, integrinas, inibidores de tecido de metaloproteinase 3, produtos finais da glicosilação avançada, beta-amilóide, fibronectina, C1q, vitronectina, entre outras moléculas associadas a depósitos extracelulares, contendo o componente amilóide P, apolipoproteína E, cadeias de imunoglobulina lambda, entre outros. Verificou-se que, na sua maioria, as novas proteínas identificadas como constituintes das drusas estão de algum modo associadas a processos inflamatórios e imunológicos. Algumas destas são reagentes clássicos da fase aguda da inflamação, outras são componentes das cascatas de reacções associadas, ou inibidores da fase fluída da via do ataque à membrana. Muitas estão associadas à activação imunológica, à coagulação e à fibrinólise. Além disso, várias destas moléculas são comuns aos depósitos patológicos associados a doenças como a aterosclerose, a doença de Alzheimer, a elastose, a amiloidose e a glomerulonefrite, aumentando assim a possibilidade de existência de vias patogénicas comuns envolvidas na formação de drusas [1].

As drusas (Figura 2.33) são também constituídas por componentes celulares. Estima-se que muitos destes materiais celulares têm origem na camada EPR. São encontrados organelos celulares, fragmentos celulares e células inteiras, derivados da lâmina basal do EPR, em drusas recém-formadas. Outros constituintes do EPR, como a lipofuscina e a melanina, são também observados no interior de drusas pequenas recém-formadas, contribuindo para a sua formação e para o seu volume [1].

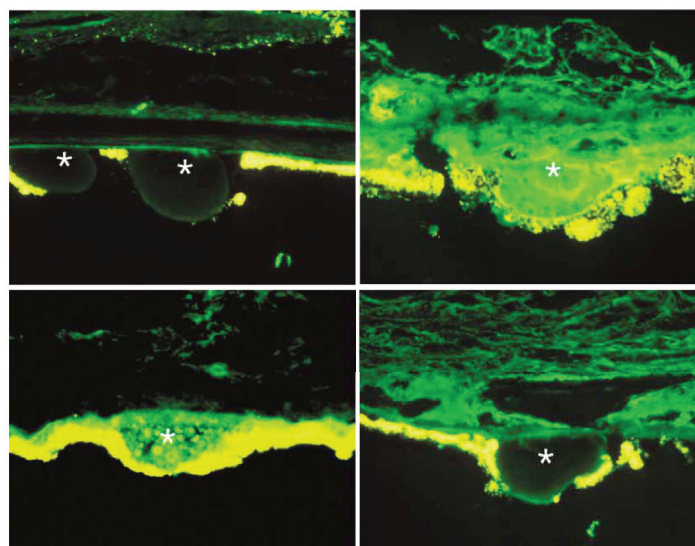


Figura 2.33. Fotomicrografias de fluorescência mostrando drusas (asteriscos). O EPR apresenta autofluorescência de cor amarela. (adaptada da Ref. [1])

2.2.2. Lipofuscina

Lipofuscina é o nome atribuído a uma substância composta por um grupo heterogêneo de complexos agregados de lípidos e proteínas, que emite fluorescência de cor amarela esverdeada quando excitada com radiação UV. Esta é gerada nos lisossomas de diferentes células activas do corpo, acumulando-se durante o processo de envelhecimento ou em determinadas doenças. A lipofuscina tem sido apontada como um marcador para a senescência, algo que tem atraído os gerontologistas, e é muitas vezes designada como o pigmento da idade ^[31].

Nas últimas décadas, esta substância tem suscitado um grande interesse na comunidade científica pelo facto de se ter percebido que a acumulação excessiva de lipofuscina se relaciona com a presença de algumas doenças, como a hipertrofia cardíaca, a cirrose hepática, o síndrome de Rett e a degeneração macular relacionada com a idade (DMRI). Este interesse tem evoluído em maior escala na área da oftalmologia, devido à associação de elevados níveis de lipofuscina ao desenvolvimento de DMRI ^[31].

Acredita-se que a lipofuscina representa a acumulação de produtos residuais, não-degradáveis, nos lisossomas. A sua formação ocorre ao longo do processo de degradação de organelos intracelulares danificados (autofagia), como por exemplo, mitocôndrias, complexo de Golgi, retículo endoplasmático. Nalguns tipos de células, a lipofuscina pode originar-se também a partir da degradação incompleta de material extracelular, que é ingerido por fagocitose. Por exemplo, a camada EPR ingere diariamente as extremidades dos segmentos externos dos fotorreceptores ^[31].

A lipofuscina apresenta propriedades físicas e morfológicas distintas dependendo do tipo de tecido em que se formou, evidenciando algumas diferenças na sua composição molecular. Como resultado de diversos estudos^[31] sabe-se que, na sua essência, esta substância é composta por lípidos modificados, proteínas e açúcares. Algumas análises identificaram a presença de uma grande variedade de proteínas intracelulares, envolvidas no processo de autofagia ^[31].

A lipofuscina encontrada no EPR apresenta na sua composição um grupo de proteínas associadas aos segmentos externos dos fotorreceptores digeridos por fagocitose. Existe, por isso, uma evidência considerável de que os retinóides e seus metabolitos também estejam envolvidos na sua formação.

A sua acumulação no EPR é mais evidente em situações de carência de vitamina E. Por outro lado, observou-se em ratos que, a carência de vitamina A tem o efeito contrário, uma vez que provoca uma redução na acumulação de lipofuscina nessa camada. Comparativamente à lipofuscina presente noutros tipos de células, a que está presente no EPR tem acesso a um ambiente único, rico em oxigénio e exposto à luz visível durante o dia ^[31].

Existem evidências que ligam a lipofuscina a várias degenerações da retina e, em particular, à degeneração macular relacionada com a idade (DMRI). Por exemplo, a região central da retina é a que apresenta maior concentração de lipofuscina. Nesta região existe uma perda preferencial de cones em função da idade ou do desenvolvimento da DMRI. Além disso, os níveis elevados de lipofuscina precedem, em geral, a morte das células do EPR, devido a atrofas geográficas verificadas na DMRI ^[31].

A lipofuscina tem sido investigada quanto à sua composição em lípidos e proteínas. Vários autores (Tabela 2.1) descreveram uma fracção proteica, em massa, de 30 a 70% e uma fracção lipídica de 20 a 50%. Um estudo mais recente sugere que a lipofuscina purificada possui uma percentagem inferior a 3% (em massa) de proteínas, tendo proposto que as experiências anteriores sofreram contaminação por proteínas, por intermédio das técnicas de preparação. A Tabela 2.1 resume os resultados dos estudos abordados no artigo de Biesemeier et al.^[32].

Tabela 2.1. Composição da lipofuscina em vários estudos. (adaptado da tabela 1, Ref. [32])

Autor	Ano	Resultados
Ng et al.	2008	Poucas proteínas (<3%), lípidos, A2E e retinóides
Warburton et al.	2007	Proteínas específicas dos fotorreceptores
	2005	44% proteínas, 50% lípidos, derivados dos fotorreceptores e retinóides
Schutt et al.	2002	Proteínas específicas das células fotorreceptoras e constituintes celulares
Brunk and Termann	2002	30-70% proteína, 20-50% lípidos
Haralampus-Grynaviski et al	2001	Distribuições diferentes de fluoróforos
Eldred and Lasky	1993	Componente principal autofluorescente da lipofuscina: A2E
Bazan et al.	1990	Fosfolípidos
Katz	1989	Proteólise incompleta pode contribuir para a formação de lipofuscina no EPR

O estudo principal do artigo de Biesemeier et al.^[32] determinou, entre outros, a composição de lipofuscina purificada. As fracções molares dos elementos químicos resultantes encontram-se registadas na Tabela 2.2.

Neste estudo, é proposto que as baixas concentrações de azoto (N) detectadas indicam a presença de uma quantidade reduzida de proteínas na lipofuscina, uma vez que o azoto constitui o seu principal componente. Este facto está de acordo com Ng et al. (2008) que verificou uma baixa concentração de proteínas em grânulos de lipofuscina purificada.

Tabela 2.2. Fracções molares médias da lipofuscina. (tabela 4, *Lipofuscin P1*, Ref. [32])

Elemento	N	C	O	Al	Si	P	S	Cl	Ca	Fe	Cu	Zn
c (%)	0.38	92.86	4.75	0.64	0.28	0.25	0.43	0.35	0.04	0.02	0.00	0.00

2.3. Sensores de Imagem

Com a evolução da tecnologia, o conceito de imagem digital tem-se tornado muito popular nos últimos anos. A sua aplicação é muito abrangente e atinge diversas áreas de lazer e entretenimento, assim como áreas de cariz mais técnico e profissional.

A medicina tem vindo a explorar cada vez mais este conceito de imagem digital para fins de diagnóstico e de prevenção de doenças. Na área da oftalmologia, o ramo da medicina que se dedica ao estudo e tratamento dos olhos, assiste-se ao desenvolvimento de novos aparelhos que incorporam as novas tecnologias de imagem médica computacional. Estas tecnologias mais recentes têm oferecido uma grande flexibilidade e capacidade de armazenamento de dados, uma óptima qualidade de imagem e ferramentas de análise eficazes, possibilitando a existência de diagnósticos mais correctos, melhor fundamentados e melhor documentados para futuras observações e conclusões clínicas.

No passado, interessava apenas registar aquilo que era observado pelo médico oftalmologista, com os seus aparelhos de ampliação e iluminação, obtendo-se simples imagens analógicas do interior do olho, registadas em películas fotográficas. Hoje em dia, há o interesse de se obter imagens do olho com níveis elevados de detalhe, recorrendo a métodos directos ou indirectos de observação. Por exemplo, tecnologias como a oftalmoscopia de varrimento laser, a microscopia confocal, a imagem por ressonância magnética e a ultrassonografia podem ser utilizadas na construção de imagens do olho. Com este nível de detalhe superior torna-se possível detectar anomalias com maior eficácia e num nível de desenvolvimento precoce, que por vezes é essencial para o seu tratamento [33].

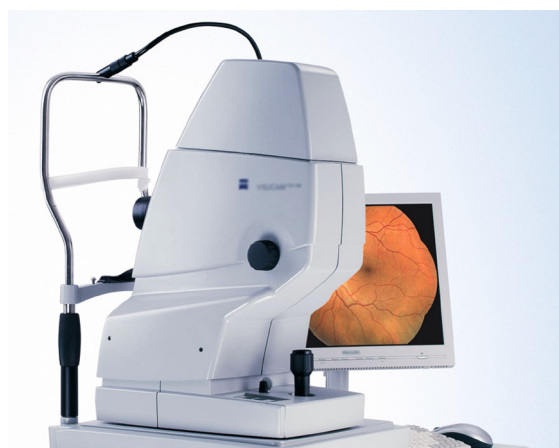


Figura 2.34. Dispositivo médico de observação do fundo ocular. (adaptada da Ref. [34])

Um dos componentes que faz parte do equipamento utilizado nos instrumentos de imagem médica em oftalmologia (exemplo, Figura 2.34) é o sensor de captação de imagens.

Os sensores de imagem têm sofrido um grande desenvolvimento, particularmente no mercado das câmaras fotográficas digitais. A sua implementação em telemóveis veio intensificar ainda mais o investimento nesta tecnologia moderna, de modo a garantir-se um desenvolvimento mais rápido e a obtenção de custos mais reduzidos.

Os dois tipos de sensores de imagem mais comuns são o CCD (*charge-coupled device*) e o CMOS (*complementary metal-oxide-semiconductor*). Estes são responsáveis pela formação das matrizes de pontos de intensidade luminosa (pixéis) que compõem as imagens digitais.

São constituídos por milhões de elementos sensíveis à luz, dispostos lado a lado, que formam a grelha de pixéis utilizada na captação de imagens. Ambos os tipos de sensores convertem a luz incidente em carga eléctrica e transformam-na em tensão ^[35]. A principal diferença entre os dois reside no modo de processamento da informação captada.

Nos sensores CMOS, os processos de conversão da luz para tensão e a digitalização do sinal ocorrem em cada pixel do sensor. Nos sensores CCD, cada pixel é responsável pela conversão da luz em carga eléctrica que, depois de acumulada, é transferida para uma placa electrónica adjacente, onde se verifica a sua conversão para tensão (sinal analógico) ^[33] ^[35].

Os sensores CMOS (Figura 2.35) têm a vantagem de ter um custo inferior aos CCD e de consumir menos energia, uma vez que são constituídos por uma menor quantidade de componentes ^[33].



Figura 2.35. Sensor CMOS. (adaptada da Ref. [36])

No mercado dos dispositivos de imagem médica existem aparelhos que usam ambos os tipos de sensores e uma das considerações que se tem em conta na escolha destes aparelhos é a sua resolução. Se as fotografias captadas são utilizadas na detecção de patologias, ou no monitoramento da sua progressão, então torna-se essencial que a resolução seja suficiente para permitir a concretização destas análises clínicas nas melhores condições.

A resolução é a capacidade de distinguir a diferença entre dois pontos sequenciais. Em imagens digitais, isto depende do número de pixéis que compõem a imagem ^[33] (Figura 2.36).

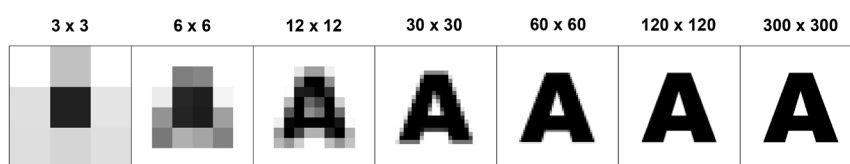


Figura 2.36. Imagem mostrada em diferentes resoluções.

Existem várias resoluções disponíveis para os sensores de imagem médica. Por exemplo, estão disponíveis aparelhos com sensores CCD de resolução de 11 megapixéis para observação do fundo ocular ^[37]. Também foram desenvolvidos microscópios avançados para observação *in vivo* da retina de ratos. Estes dispositivos incorporam sensores com pixéis de dimensões reduzidas, que medem $4.65 \times 4.65 \mu\text{m}$, e obtêm imagens de elevada resolução, 1024×768 pixéis ^[38] ^[39].

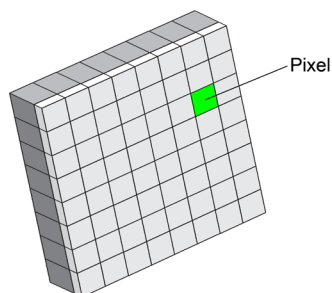


Figura 2.37. Esquema de um sensor dividido em pixéis.

A definição da dimensão dos pixéis constitui um passo importante no desenho de um sensor de imagem (Figura 2.37). Existem vantagens a considerar nos vários tamanhos. Por um lado, um tamanho de pixel pequeno possibilita uma maior resolução espacial e uma menor área não sensível. Por outro lado, um tamanho de pixel maior permite uma maior gama dinâmica e uma maior relação sinal-ruído. Sendo assim, torna-se desejável identificar qual o tamanho óptimo do pixel que equilibra estas vantagens para a obtenção da melhor qualidade de imagem (associada ao sensor).

Foi determinado num estudo^[40] que o tamanho óptimo do pixel, num sensor CMOS, é de, aproximadamente, $6.5 \mu\text{m}$ de lado. Esta dimensão óptima depende de muitos factores e da tecnologia envolvida, servindo de referência informativa para as simulações deste projecto.

2.4. Processos Estocásticos, Interação luz-matéria biológica, Geant4

Informação complementar relativa a estes temas pode ser consultada na referência [11], associada ao mesmo projecto.

3

Metodologia

3.1. Desenvolvimento do programa de simulação

A construção do programa de simulação principal (Olho_S1) implicou o desenvolvimento de vários ficheiros, escritos em linguagem C++, de acordo com as características e funcionalidades pretendidas. Os nomes dos vários ficheiros são apresentados na Tabela 3.3 e o seu conteúdo encontra-se em anexo (ver Apêndice A).

Tabela 3.3. Ficheiros do programa desenvolvidos.

<i>Main</i>	<i>Compilação</i>
Olho_S1.cc	GNUmakefile
<i>Source files</i>	<i>Header files</i>
OlhoDetectorConstruction.cc	OlhoDetectorConstruction.hh
OlhoEventAction.cc	OlhoEventAction.hh
OlhoPhysicsList.cc	OlhoPhysicsList.hh
OlhoRetina.cc	OlhoRetina.hh
OlhoRunAction.cc	OlhoRunAction.hh
OlhoScoreWriter.cc	OlhoScoreWriter.hh
OlhoPrimaryGeneratorAction.cc	OlhoPrimaryGeneratorAction.hh

Os vários ficheiros construídos definem as classes que controlam os diferentes aspectos particulares do programa desenvolvido, tais como a geometria, os materiais utilizados, os processos físicos implementados, a recolha de dados, entre outros. De seguida, é apresentada uma descrição geral acerca do seu processo de construção, que fornece uma visão geral da sua estrutura e das diversas funcionalidades implementadas.

3.1.1. Geometria e Materiais

A definição dos materiais e das estruturas do olho humano é realizada através das classes OlhoDetectorConstruction e OlhoRetina. A classe OlhoRetina define as camadas da retina e a classe OlhoDetectorConstruction é responsável pela implementação das estruturas do globo ocular e do ambiente de simulação. As dimensões e outras características dos vários volumes construídos encontram-se registadas na Tabela 3.5, que resume, desse modo, o processo de construção.

Em primeiro lugar, começou-se por definir o volume global do ambiente de simulação (*world volume*), onde foram incluídos os restantes volumes construídos. Definiu-se um volume de ar com o formato de um paralelepípedo, recorrendo à classe G4Box, com dimensões adequadas ao processo de simulação.

Após um estudo das dimensões das estruturas anatómicas do olho humano (ver Tabela 3.4), definiram-se os volumes (ver Tabela 3.5) necessários e suficientes para a sua construção. Procurou-se construir um modelo de olho simples, funcional e com uma aproximação considerável à realidade, tendo a noção da variabilidade a que está sujeito enquanto estrutura anatómica do corpo humano.

No Geant4, volumes definidos num mesmo volume materno não se podem sobrepor uns aos outros e têm de estar integralmente contidos nesse volume. Por esta razão, tornou-se necessário definir certos volumes que resultam da soma ou subtracção de outros volumes relacionados entre si.

Para se construir adequadamente o globo ocular virtual, dividiu-se a sua estrutura total em duas partes principais, a anterior e a posterior, de modo semelhante à divisão adoptada na sua descrição anatómica. Nesta construção, a parte posterior é constituída por oito volumes estruturais e a parte anterior é constituída por dois.

O primeiro volume construído para a parte posterior (volume #1, Figura 3.38) é o que apresenta as maiores dimensões, constituindo o suporte, directo ou indirecto, de todos os outros volumes desta parte. Este volume, quando conjugado com os restantes, simula a esclera do globo ocular, a sua camada mais externa. Para a sua construção recorreu-se à opção de soma de volumes do Geant4, utilizando a classe `G4UnionSolid`. Esta opção combina a totalidade de dois volumes, que se intersectam, num único e revelou-se adequada a esta situação.

Primeiro, definiu-se uma esfera cortada, com as dimensões indicadas na Tabela 3.5, utilizando a classe `G4Ellipsoid`, e, depois, definiu-se a forma dos volumes #3 e #6, que simulam o cristalino e a íris, respectivamente, utilizando a mesma classe de sólidos geométricos do Geant4. As formas destes dois últimos volumes foram somadas entre si, constituindo-se uma nova forma tridimensional. O volume #1 resultou da combinação da esfera cortada com esta nova forma construída, possibilitando a integração futura do volume total do cristalino e da íris na parte posterior do olho. Esta operação tornou-se necessária uma vez que todos os volumes, excepto o volume global, têm de possuir um único volume materno e estar totalmente contidos nele. Como os volumes #3 e #6 se encontram numa posição intermédia entre as duas partes do globo ocular, os seus volumes totais distribuem-se por ambas as partes, não podendo ser directamente incluídos em nenhuma delas. Decidiu-se, então, apontar estes volumes para apenas uma dessas partes, de modo a ficarem correctamente definidos segundo o Geant4. Optou-se, assim, por adicionar a sua forma completa à parte posterior do globo ocular e removê-la totalmente da parte anterior, constituindo-se nesse local uma superfície de união entre as duas partes principais. Deste modo, criou-se um volume materno na parte posterior do globo ocular com um formato que suporta, na totalidade, os volumes #3 e #6.

O volume #2 (Figura 3.38) simula o humor vítreo e foi construído de modo semelhante ao volume #1, onde está incluído, adoptando dimensões inferiores. A sua forma apresenta igualmente espaço para os volumes #3 e #6, adicionados em conjunto, constituindo o suporte materno directo desses dois volumes. A inclusão do volume #2 no interior do volume #1 originou a espessura da esclera, que envolve todo o conteúdo do globo ocular. É neste volume interno que se encontram definidos os restantes volumes desta parte do olho: o volume do cristalino (volume #3), o volume da íris (volume #6), o volume da coróide (volume #7) e os volumes relativos às camadas da retina simplificada (volumes #8, #9 e #10).

O cristalino (volume #3, Figura 3.38), como referido anteriormente, localiza-se numa região intermédia entre as duas partes do globo ocular. O seu formato anatómico assemelha-se a uma lente convergente biconvexa, tendo sido escolhida uma forma elipsóide para o representar adequadamente. A

sua posição e as suas dimensões foram definidas de acordo com a bibliografia consultada (ver Tabela 3.4) e com a necessidade de focagem do feixe de fótons na retina construída. Mais detalhes acerca da focagem do feixe de fótons são apresentados na secção de desenvolvimento de ficheiros macro (3.2).

A construção da íris (volume #6, Figura 3.38) realizou-se através de uma operação de subtracção entre dois volumes: uma secção de esfera e o volume #3. A esfera cortada apresenta dimensões iguais às da esfera utilizada na definição do volume #2 e secções de corte em regiões diferentes.

Nesta situação, pretendia-se definir um volume que ocupasse o limite anterior do volume #2, de modo a bloquear a passagem de fótons, em ambos os sentidos, na zona periférica ao cristalino. Para tal, construiu-se a esfera descrita anteriormente, definindo as secções de corte de acordo com o diâmetro de abertura pretendido. A subtracção do volume #3 a este volume permitiu definir a pupila, com dimensões próximas do diâmetro máximo registado (ver Tabela 3.5). Este método de construção possibilitou uma união eficaz entre a íris e o cristalino, não existindo espaços ocupados por outros materiais entre estes dois volumes.

Para se simular a coróide (volume #7, Figura 3.38) construiu-se uma superfície esférica, cortada segundo o plano do limite posterior da íris, que cobriu toda superfície interior do globo ocular. Utilizou-se a classe G4Sphere para a construir no interior do volume #2, definindo-se a sua espessura, tendo em consideração a sua estrutura anatómica. Esta é uma camada que se encontra definida após a esclera, no sentido do interior do globo ocular, sendo seguida pelas camadas da retina a seguir descritas.

Na definição das três camadas que simulam a retina simplificada^[4] - MLI, CN e EPR (volumes #8, #9 e #10, Figura 3.38) - utilizou-se, igualmente, a classe G4Sphere. Esta classe permitiu definir as três camadas sobrepostas, com a espessura individual pretendida. No sentido interior-exterior, a MLI é a primeira camada da retina, seguindo-se a CN (camada neuronal, que engloba as camadas CFN, CCG, CPI, CNI, CPE, CNE, MLE e CF) e depois o EPR (ver camadas da retina em 2.1.2.1). Cada volume definido aponta para o volume #2, enquanto volume materno, e encontra-se cortado segundo um plano paralelo à íris, numa região próxima da posição da ora serrata, onde termina a retina.

A parte anterior do globo ocular é constituída pelos volumes #4 e #5, que quando combinados dão origem ao humor aquoso e à córnea, respectivamente.

Em primeiro lugar, definiu-se o volume #5, recorrendo à classe G4Ellipsoid. Construiu-se, tal como no volume #1, uma esfera cortada de acordo com as dimensões tabeladas (Tabela 3.5). O objectivo consistia em juntar este novo volume ao conjunto de volumes já construído, de modo a completar a estrutura frontal externa do globo ocular. Para tal, removeu-se o volume do cristalino que se sobrepôs ao volume #5, após ter sido definida a secção de corte da esfera que permitiu um encaixe complementar entre as duas partes, a anterior e a posterior. Depois de unidas ambas as partes, construiu-se, de modo similar, o volume #4 que, ao ser incluído no volume #5, definiu a espessura final da córnea. A parte anterior ficou, assim, completa após a inclusão do humor aquoso, finalizando-se a construção da geometria do globo ocular.

Tabela 3.4. Dimensões e características reais das estruturas simuladas.

Id	Estrutura	Dimensões	Características do material
#0	Atmosfera	-	IR: 1.00029 (589 nm) ^[41]
Globo ocular		Distância média da córnea à retina: 24 mm ^[18]	-
#1	Esclera	Espessuras médias ^[42] : 0.53 ± 0.14 mm (limbo córneo-escleral) 0.39 ± 0.17 mm (equador) 0.9 a 1 mm (nervo óptico)	IR: 1.47 (600 nm) ^[43] CA: 0.25 mm ⁻¹ (633 nm) ^[44] CR: 80.00 mm ⁻¹ (633 nm) ^[44] A: 0.9 (633 nm) ^[44] CRr: 8.00 mm ⁻¹ (633 nm) ^[44]
#2	Humor vítreo	-	IR: 1.337 ^[41]
#3	Cristalino	Diâmetro equatorial: 9.03 ± 0.30 mm ^[25] (músculos ciliares relaxados) Espessura: 3.69 ± 0.25 mm ^[25] (músculos ciliares relaxados) Distância à córnea: 2.794 mm ^[18]	IR: 1.386 - 1.406 ^[41]
#4	Humor aquoso	-	IR: 1.336 ^[41]
#5	Córnea	Raio curvatura externo: 7.259 mm Raio curvatura interno: 5.585 mm Espessura: 0.449 mm ^[18]	IR: 1.376 ^[41] IR: 1.377 (589 nm) ^[45]
#6	Íris	Espessura: 350 a 550 µm ^[46] Diâmetro da pupila: 1.5 mm (miose) a 8 mm (midríase) ^[13]	-
#7	Coróide	Espessura média: 272 ± 81 µm ^[47]	CA: 8.00 mm ⁻¹ (633 nm) ^[44] CR: 60.00 mm ⁻¹ (633 nm) ^[44] A: 0.94 (633 nm) ^[44] CRr: 3.60 mm ⁻¹ (633 nm) ^[44]
Retina		Espessura média ^[48] : 202 ± 18 µm 179 ± 27 µm (com DMRI)	-
#8	MLI	Espessura: 2 µm ^[4]	CA: 0.25 mm ⁻¹ (633 nm) ^[44] CR: 25.00 mm ⁻¹ (633 nm) ^[44] A: 0.97 (633 nm) ^[44] CRr: 0.75 mm ⁻¹ (633 nm) ^[44]
#9	CN	Espessura: 200 µm ^[4]	CA: 90.00 mm ⁻¹ (633 nm) ^[44] CR: 120.00 mm ⁻¹ (633 nm) ^[44] A: 0.84 (633 nm) ^[44] CRr: 19.20 mm ⁻¹ (633 nm) ^[44]
#10	EPR	Espessura: 12 µm ^[4]	

Tabela 3.4. Dimensões e características reais das estruturas simuladas.

<i>Id</i>	<i>Estrutura</i>	<i>Dimensões</i>	<i>Características do material</i>
#11	Drusas (*)	Diâmetros e classificação ^[48] :	
		< 125 μm (drusas duras)	CA: 12,6 cm^{-1} (600 nm) ^[49]
		> 125 μm (drusas moles)	CRr: 412 cm^{-1} (600 nm) ^[49]

Legenda: IR (Índice de refração); CA (Coeficiente de absorção); CR (Coeficiente de Rayleigh); A (Anisotropia); CRr (Coeficiente de Rayleigh reduzido); (*) ver cálculos no Apêndice B;

No programa construído, além das estruturas do globo ocular, foi definida a opção de inclusão de drusas nas camadas da retina. Várias formas e posições foram exploradas nesta investigação, tendo sido desenvolvidos mais onze programas com a mesma estrutura do programa Olho_S1, variando-se apenas as características associadas à inclusão das drusas. No programa Olho_S1, por exemplo, foi adoptada a forma esférica, utilizando a classe G4Orb. Quanto aos outros programas, os detalhes da configuração das drusas na retina são explicados em pormenor na secção relativa à descrição das diferentes simulações efectuadas (3.3).

Cada volume definido no Geant4 possui um material associado. Desta forma é possível atribuir diferentes características às estruturas do globo ocular, de um modo independente, através da definição de um material para cada estrutura.

Tendo em consideração os processos físicos que são aplicados neste programa e a metodologia utilizada, a composição química dos vários materiais definidos não assume qualquer influência nos resultados das simulações. Apenas algumas propriedades ópticas, como o índice de refração e os coeficientes de absorção e de Rayleigh reduzido, definidos para os materiais de acordo com as energias simuladas, têm interesse e relevância neste estudo (ver processos físicos em 3.1.2).

O índice de refração caracteriza a redução da velocidade da luz num material, relacionando-se com os processos de reflexão e refração da luz ^[41]. Os coeficientes de absorção e de Rayleigh reduzido são parâmetros ópticos utilizados para caracterizar as propriedades de absorção e de dispersão de um meio, respectivamente. O nome Rayleigh é associado ao coeficiente de dispersão quando as partículas do material são significativamente menores do que o comprimento de onda da luz incidente. Nos tecidos, a dispersão da luz não é isotrópica, sendo mais direccionada para a frente, e por isso, é descrita com maior frequência através do coeficiente de dispersão reduzido, que tem em conta este fenómeno ^[50].

A composição dos diferentes materiais foi definida de um modo simplificado. O material do volume global foi definido como ar (átomos de azoto e de oxigénio) e os materiais dos restantes volumes foram definidos como água pura (átomos de hidrogénio e de oxigénio). A cada material foram atribuídas as diferentes propriedades ópticas reais dos tecidos, determinadas em diversos estudos científicos (ver Tabela 3.4), que permitem ao Geant4 simular as interações existentes entre os fótons e as estruturas do olho, segundo essas mesmas características. As definições pormenorizadas de cada material, associado a cada volume, encontram-se registadas na Tabela 3.6.

Tabela 3.5. Dimensões e características das estruturas simuladas.

Id	Forma	Sólido	Inclusão	Coordenadas do centro	Dimensões e outros parâmetros	Material
#0	Paralelepípedo	G4Box	-	-	lados: x= 36 cm; y= 36 cm; z= 50 cm	Air
#1	Esfera cortada	G4Ellipsoid	em #0	(0, 0, -5.9) (mm) (em #0)	Raio esfera = 11.7 mm	mat_1
					Corte perpendicular ao eixo z, em z= 4.2 mm	
					Soma de volume extra de #3 (cristalino) e de #6 (íris) (Espessura final, após inclusão de #2: 0.53 mm)	
#2	Esfera cortada	G4Ellipsoid	em #1	(0, 0, 0) (em #1) (0, 0, -5.9) (mm) (em #0)	Raio esfera = 11.17 mm	mat_2
					Corte perpendicular ao eixo z, em z= 4.2 mm	
					Soma de volume extra de #3 (cristalino) e de #6 (íris)	
#3	Elipsóide	G4Ellipsoid	em #2	(0, 0, 9.3) (mm) (em #2) (0, 0, 3.1) (mm) (em #0)	Diâmetro disco = 9 mm	mat_3
					Espessura = 3.7 mm	
					Raio esfera = 5.585 mm	
#4	Esfera cortada	G4Ellipsoid	em #5	(0, 0, 1.3) (mm) (em #5) (0, 0, 1.3) (mm) (em #0)	Corte perpendicular ao eixo z, em z= 4.2 mm	mat_4
					Subtração de volume intersecção com #3 (cristalino) e #6 (íris)	
					Raio esfera = 7.26 mm	
#5	Esfera cortada	G4Ellipsoid	em #0	(0, 0, 0) (em #0)	Corte perpendicular ao eixo z, em z= 4.2 mm	mat_5
					Subtração de volume intersecção com #3 (cristalino) e #6 (íris)	
					(Espessura mínima final (após inclusão de #4) = 0.375 mm)	
#6	Esfera cortada	G4Ellipsoid	em #2	(0, 0, 0) (em #2) (0, 0, -5.9) (mm) (em #0)	Raio esfera = 11.17 mm	mat_6
					Corte perpendicular ao eixo z, em z= 3.6 mm e z= 4.8 mm	
					Subtração de volume intersecção com #3 (cristalino) Diâmetro pupila ≈ 5.9 mm	

Tabela 3.5. Dimensões e características das estruturas simuladas.

Id	Forma	Sólido	Inclusão	Coordenadas do centro	Dimensões e outros parâmetros	Material
#7	Superfície esférica cortada	G4Sphere	em #2	(0, 0, 0) (em #2) (0, 0, -5.9) (mm) (em #0)	Raio externo = 11.17 mm Raio interno = 10.87 mm (Espessura final = 0.3 mm) Corte perpendicular ao eixo z, em z = 2.4 mm	mat_7
#8	Superfície esférica cortada	G4Sphere	em #2	(0, 0, 0) (em #2) (0, 0, -5.9) (mm) (em #0)	Raio interno = 10.656 mm Raio externo = 10.658 mm (Espessura final = 0.002 mm) Corte perpendicular ao eixo z, em z ≈ -0.57 mm	mat_MLI
#9	Superfície esférica cortada	G4Sphere	em #2	(0, 0, 0) (em #2) (0, 0, -5.9) (mm) (em #0)	Raio interno = 10.658 mm Raio externo = 10.858 mm (Espessura final = 0.2 mm) Corte perpendicular ao eixo z, em z ≈ -0.47 mm Subtração de volume intersecção com #11 (drusa) (quando existe)	mat_CN
#10	Superfície esférica cortada	G4Sphere	em #2	(0, 0, 0) (em #2) (0, 0, -5.9) (mm) (em #0)	Raio interno = 10.858 mm Raio externo = 10.87 mm (Espessura final = 0.012 mm) Corte perpendicular ao eixo z, em z ≈ -0.47 mm Subtração de volume intersecção com #11 (drusa) (quando existe)	mat_EPR
#11	(variável, ver Figura 3.44)		em #2	(ver Figura 3.45)	(ver Figura 3.44)	mat_drusa

Nota: Identificação (Id) de acordo com a definida na Tabela 3.4.

Tabela 3.6. Propriedades dos materiais simulados.

Material	RINDEX	ABSLNGTH	RAYLEIGH	Coef. Absorção	Coef. Rayleigh*
Air	1.000	-	-	-	-
mat_1	1.47	4.0 mm	0.1250 mm	0.25 mm ⁻¹	8.00 mm ⁻¹
mat_2	1.337	-	-	-	-
mat_3	1.405	-	-	-	-
mat_4	1.336	-	-	-	-
mat_5	1.376	-	-	-	-
mat_6	-	-	-	-	-
mat_7	1.337	0.1250 mm	0.2778 mm	8.00 mm ⁻¹	3.60 mm ⁻¹
mat_MLI	1.337	4.0 mm	1.333 mm	0.25 mm ⁻¹	0.75 mm ⁻¹
mat_CN	1.337	4.0 mm	1.333 mm	0.25 mm ⁻¹	0.75 mm ⁻¹
mat_EPR	1.337	0.0111 mm	0.0521 mm	90.09 mm ⁻¹	19.19 mm ⁻¹
mat_drusa	1.337	0.7936 mm	0.0243 mm	12.60 cm ⁻¹	411.52 cm ⁻¹

Nota: Materiais referenciados na Tabela 3.5. Características reais dos materiais simulados encontram-se registadas na Tabela 3.4. *(Rayleigh reduzido)

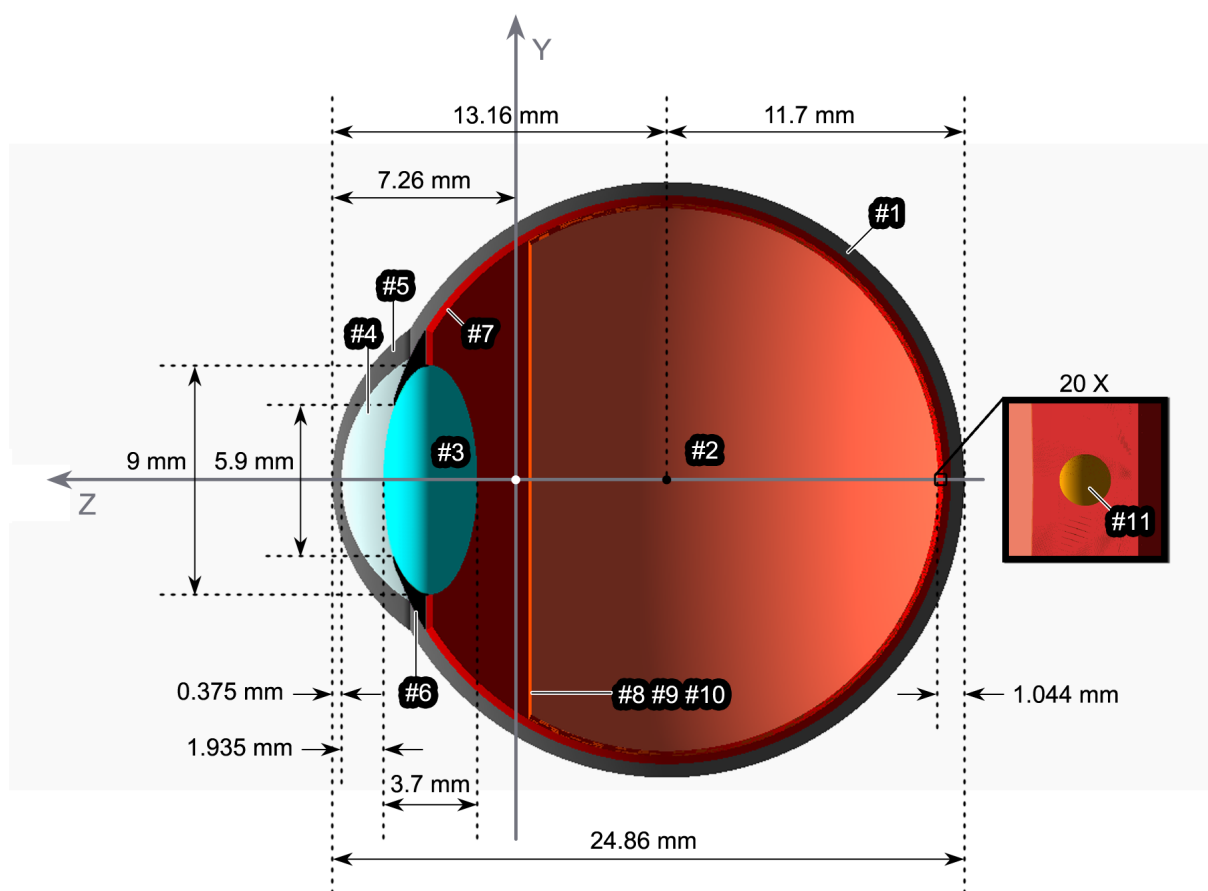


Figura 3.38. Desenho esquemático do globo ocular virtual simulado (corte sagital). Legenda: #1- Esclera; #2- Humor vítreo; #3- Cristalino; #4- Humor aquoso; #5- Córnea; #6- Íris; #7- Coróide; #8- MLI; #9- CN; #10- EPR; #11- Drusa esférica (programa Olho_S1).

3.1.2. Partículas e Processos Físicos

A definição das partículas e dos processos físicos envolvidos nas simulações é realizada através da classe `OlhoPhysicsList`. Nesta classe foram implementadas as linhas de código que activaram os diferentes processos físicos e partículas, seleccionados a partir de uma vasta lista disponível, de acordo com a realidade que se pretendia simular.

O principal interesse deste projecto consiste no estudo da interacção de fótons de baixas energias (da ordem dos eV) no interior do olho humano. Consultando, no manual do Geant4^[51], as características das várias classes disponibilizadas para a definição das partículas e dos processos físicos, decidiu-se optar pela utilização de um grupo de classes relacionadas com o conceito de fóton óptico (*optical photon*) desta plataforma. Os fótons ópticos são um grupo de fótons indicados para energias inferiores, ou iguais, a 100 eV e têm associados processos de reflexão/refracção, de absorção e de dispersão de Rayleigh^[52], adequados a esta situação.

A definição da utilização de fótons ópticos nas simulações realizou-se através da classe de referência `G4OpticalPhoton`. Para se implementar os processos físicos exclusivos destas partículas utilizaram-se as classes de referência `G4OpAbsorption` (para definir o processo de absorção), `G4OpRayleigh` (para definir o processo de dispersão de Rayleigh) e `G4OpBoundaryProcess` (para definir os processos de reflexão e de refracção nos limites da geometria dos volumes). Um outro processo indispensável, válido para todas as partículas do Geant4, é o processo de transporte no interior dos volumes, que também foi adicionado, utilizando a classe `G4Transportation`.

Como indicado anteriormente, os processos físicos definidos para os fótons ópticos são independentes da composição química dos materiais, uma vez que dependem apenas de algumas propriedades físicas definidas. A estes processos, exclusivos dos fótons ópticos, estão associados os parâmetros `RINDEX` (valor do índice de refracção utilizado nos cálculos associados aos processos de reflexão/refracção, classe `G4OpBoundaryProcess`), `ABSLENGTH` (comprimento do livre percurso médio de absorção, classe `G4OpAbsorption`) e `RAYLEIGH` (comprimento do livre percurso médio de dispersão, classe `G4OpRayleigh`), cujos valores se relacionam com a energia dos fótons simulados. A atribuição de diferentes valores a estes parâmetros (Tabela 3.6), associados a cada um dos materiais definidos com igual composição química, tornou possível a implementação das diferentes propriedades físicas de cada tecido do globo ocular presente no programa de simulação.

A implementação destas definições atribuiu ao programa construído a capacidade de simular fótons de baixas energias, que estão sujeitos aos processos físicos de absorção, reflexão, refracção e dispersão de Rayleigh, enquanto se movimentam ao longo das estruturas do globo ocular. O controlo de todos estes processos é efectuado com recurso à geração de números aleatórios do Geant4 e aos valores dos diferentes parâmetros definidos para os materiais, atendendo à energia dos fótons simulados. Nas situações que envolvem processos de reflexão e de refracção, a geometria dos volumes é determinante, dado que ocorrem nos limites de transição. (Informação complementar disponível na referência [11].)

3.1.3. Acções em Eventos

A classe `OlhoEventAction` foi implementada para se obter informações acerca da simulação ao longo das séries de eventos (*runs*) definidas. Neste programa, um evento corresponde a um fotão simulado, pelo que o número total de eventos numa série (*run*) corresponde ao número total de fotões.

Nesta classe incluem-se as acções a realizar em cada evento, sendo indicada para o controlo da listagem de informação na consola onde é executado o programa. Neste caso, optou-se por definir a listagem do número actual de fotões a cada cem eventos simulados em cada *run*, de modo a observar-se a execução do programa na consola.

3.1.4. Geração de Partículas

A definição da geração das partículas processadas durante a simulação é realizada através da classe `OlhoPrimaryGeneratorAction`. Esta classe possibilita o controlo das diferentes características da fonte e das partículas que são geradas.

Para se definir a fonte utilizou-se a classe de referência `G4GeneralParticleSource` (abreviada pela sigla *gps*). Esta é uma classe disponibilizada pelo Geant4 para gerar e distribuir diferentes tipos de partículas, de diversos modos, no ambiente de simulação. Algumas das propriedades da fonte, como a sua forma e a posição, foram definidas, por omissão, no código da aplicação. No entanto, optou-se pela utilização dos comandos disponibilizados para os ficheiros macro para a definir concretamente.

Os comandos dos ficheiros macro controlam de igual modo as definições particulares da geração de fotões, com a diferença de que podem ser facilmente alterados sem ser necessária a recompilação do programa. Esta opção, além de útil durante a investigação, tornou-se necessária quando se optou pela realização de simulações que implicaram variações na direcção de propagação do feixe de partículas. Os detalhes associados às partículas e respectiva fonte encontram-se descritos na secção que descreve o desenvolvimento dos ficheiros macro (em 3.2.2).

Além das definições associadas à geração de partículas, incluiu-se a opção de listar alguma informação sobre a fonte de partículas, a cada série de eventos iniciada, e a verificação de que o c.d.o. dos fotões emitidos se situa entre os limites definidos na tabela das propriedades ópticas dos materiais.

3.1.5. Acções em Conjuntos de Eventos

A classe `OlhoRunAction` define as acções que devem ser aplicadas no início e no fim de cada conjunto de eventos (*run*). Neste programa, esta classe é utilizada para definir as sementes que controlam a geração aleatória dos fotões ópticos, ao longo da execução do programa. Além disso, comanda a listagem de informação sobre o estado do gerador de aleatoriedade e acerca dos momentos inicial e final de cada *run*.

Também se incluiu nesta classe a escrita da identificação de cada *run* no ficheiro de saída. Uma vez que são executados ficheiros macro com mais do que um *run*, os ficheiros de saída resultantes apresentam os dados devidamente separados.

3.1.6. Recolha de dados

O formato de saída dos resultados da contagem de fotões em cada pixel dos detectores é definido na classe OlhoScoreWriter. Esta classe desenvolvida deriva de uma classe de referência utilizada no Geant4 (a classe G4VScoreWriter), que foi substituída por esta versão modificada.

A nova versão foi construída com o objectivo de se alterar a formatação padrão dos dados dos detectores registados nos ficheiros de saída e de se incluir a funcionalidade de escrita dos dados calculados no ficheiro de saída global (extracção do número total de fotões recebidos e estimativa do diâmetro do feixe). Também são recolhidos, através deste ficheiro, dados sobre cada detector, tais como, a sua identificação, as suas dimensões e a sua resolução.

3.1.7. Programa e Compilação

A função *main* do programa encontra-se definida no ficheiro Olho_S1.cc, que inclui referências aos restantes ficheiros desenvolvidos. Nesta função principal do programa são iniciadas as várias classes utilizadas no seu funcionamento global. Aqui incluiu-se, entre outros, a definição de um gerador de números aleatórios disponibilizado pelas bibliotecas CLHEP - o gerador RanluxEngine (ver Anexo I) - que controla a aleatoriedade do processo de geração de fotões ópticos. Além disso, implementou-se a utilização de detectores associados à classe G4ScoringManager e a abertura de um ficheiro global para escrita de informação sobre as várias simulações numa sessão. Também se incluíram definições de controlo do modo de execução do programa, idênticas às disponibilizadas nos vários exemplos de teste do Geant4.

O ficheiro GNUmakefile é responsável pela compilação dos vários ficheiros desenvolvidos num único ficheiro de programa, executável através do Geant4.

3.2. Desenvolvimento de ficheiros macro

Os programas de simulação construídos foram executados recorrendo à utilização de ficheiros macro. Estes ficheiros incluem vários comandos, disponibilizados pelo Geant4, que controlam diferentes aspectos relacionados com as simulações.

3.2.1. Visualização

Na fase de desenvolvimento dos programas foram utilizados ficheiros macro contendo comandos associados à visualização das estruturas e das partículas, de modo a auxiliar a construção geométrica e a possibilitar uma melhor percepção do seu funcionamento. Recorreu-se ao sistema de gráficos OpenGL (OGL), que possibilitou a visualização das estruturas tridimensionais e a sua interacção com as partículas, no interface de utilizador do Geant4, G4UI (Figura 3.39). No ficheiro macro olho_geant4_macro_visualizacao.mac (no CD, ver Apêndice A) são disponibilizados os principais comandos utilizados na visualização do programa em funcionamento.

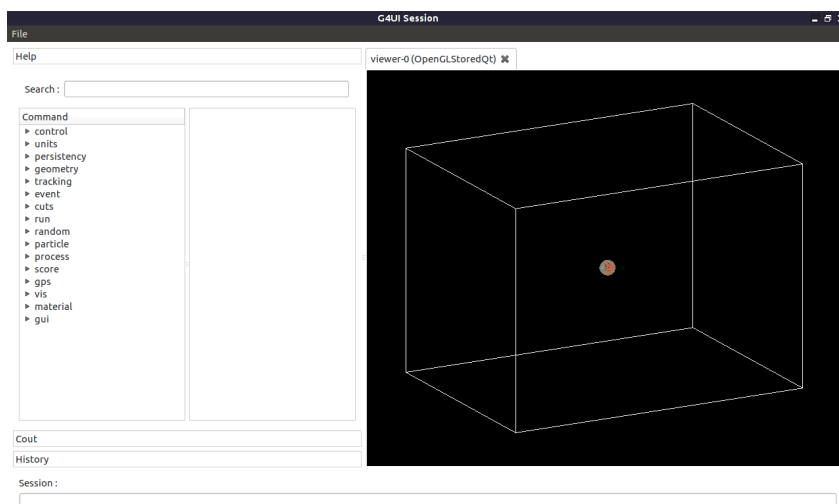


Figura 3.39. Interface de utilizador do Geant4 (G4UI) com a representação tridimensional do ambiente de simulação e do globo ocular no seu interior (gráficos OpenGL).

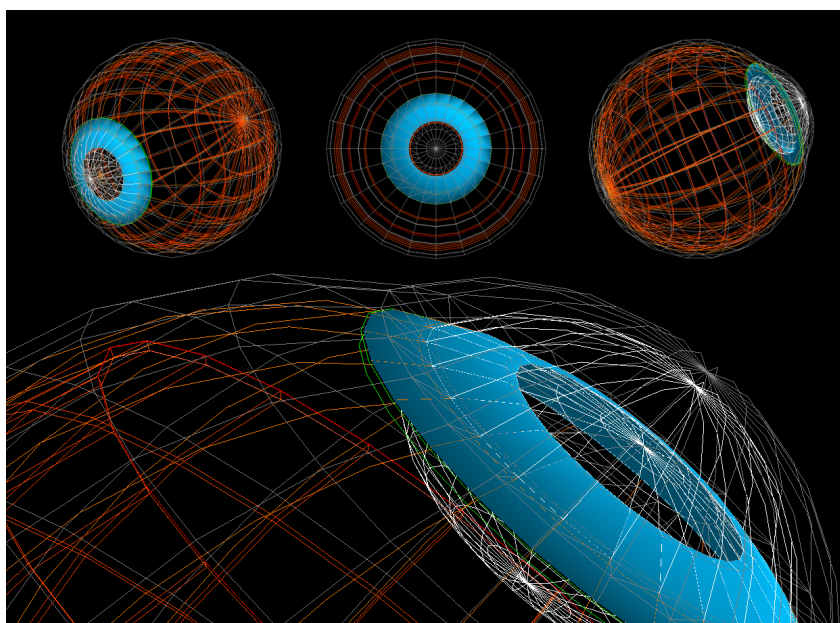


Figura 3.40. Representação tridimensional do olho simulado no Geant4 (gráficos OpenGL), observada de quatro perspectivas diferentes.

3.2.2. Fonte de partículas

Os comandos da categoria */gps/* definem a fonte de partículas e as características associadas. Em todas as simulações foram utilizados fótons ópticos com energia de 2 eV, que corresponde a um c.d.o. de cerca de 620 nm (aplicado na observação do fundo ocular, regista menor absorção na camada EPR^[53]).

Além do tipo de partículas e da energia, definiu-se também o formato do feixe incidente. Nas várias simulações efectuadas, foi gerado, fora do olho e próximo da córnea (Figura 3.41), um feixe circular de perfil gaussiano com uma largura a meia-altura de, aproximadamente, 350 μm .

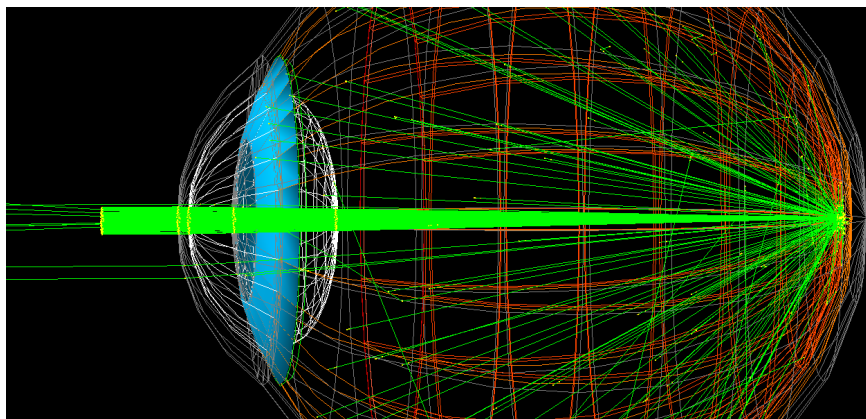


Figura 3.41. Observação de um feixe incidente com 200 fótons ópticos (a verde), no G4UI (gráficos OpenGL).

A Figura 3.42 mostra os dados recolhidos de um detector (DA, Tabela 3.7) localizado entre o globo ocular e a origem do feixe, a 1.74 mm da córnea, que evidenciam as características do feixe gerado.

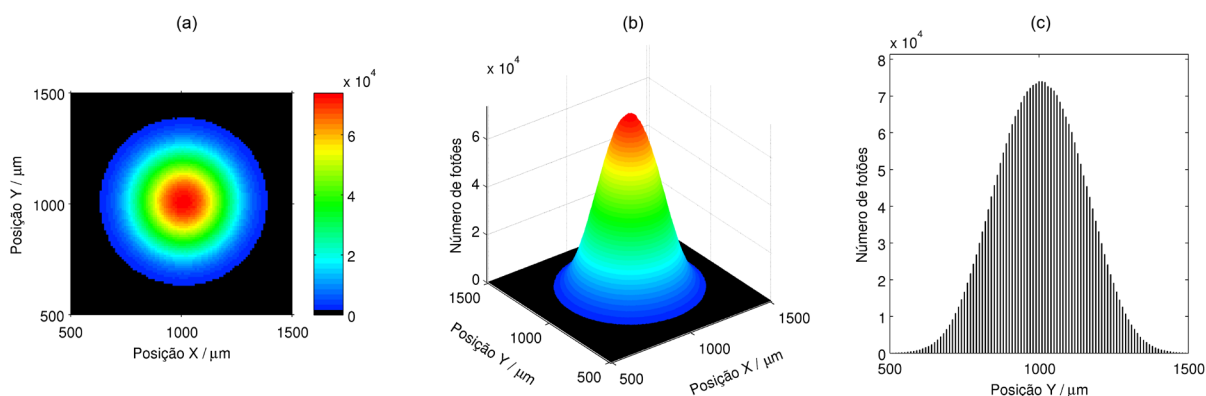


Figura 3.42. Gráficos relativos ao feixe de fótons gerado numa simulação de teste com 100 milhões de fótons. (a) gráfico de cores 2D (vista superior de b); (b) gráfico de cores 3D (em perspectiva); (c) histograma em Y, com os pontos máximos registados (vista lateral direita de b).

Neste estudo optou-se pela realização de varrimentos verticais da retina com o feixe incidente, à semelhança do que se faz nas técnicas de observação do fundo ocular. Para tal, em cada simulação foram executados cinco *runs*, variando o ângulo de incidência do feixe gerado.

As coordenadas vectoriais que definem a sua rotação na origem foram seleccionadas de modo a garantir diferentes distâncias à drusa incluída no interior da retina. Nesta situação, a definição da espessura do cristalino também foi determinante, uma vez que esta influencia o diâmetro do feixe que alcança a retina. Foi assim definida uma espessura (dentro do intervalo fornecido pela bibliografia^[25]) que desse origem a um diâmetro do feixe próximo de 50 μm . A Figura 3.43 mostra os dados recolhidos de um detector (DB, Tabela 3.7) interior ao olho, junto da retina, onde se observam as várias posições de incidência do feixe na retina, o formato e a dimensão do feixe incidente.

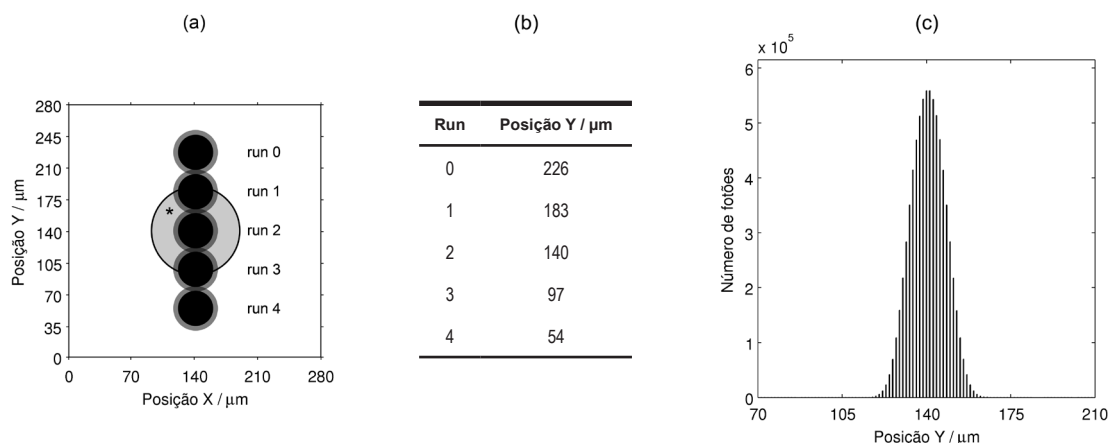


Figura 3.43. (a) Diagrama esquemático das cinco posições de incidência do feixe na retina. (* representação de uma drusa esférica de raio 50 μm); (b) Posição Y dos pontos de incidência observados em a; (c) Histograma em Y do feixe incidente na retina, com um diâmetro próximo de 50 μm (100 milhões de fótons simulados).

3.2.3. Detectores

Utilizou-se o conceito de detector na recolha de dados sobre os fótons simulados, recorrendo aos comandos da categoria */score/*. Nos vários ficheiros macro foram definidos diferentes detectores com características adequadas aos registos pretendidos.

Neste estudo, cada detector corresponde a uma camada de vóxeis que contabilizam o número de fótons ópticos que os atravessam num determinado sentido. Sendo assim, esta camada de vóxeis funciona como um painel de pixéis, que detecta os fótons incidentes na zona sensível (ver Figura 2.37).

Cada detector é definido segundo diferentes características, tais como, a dimensão, a posição no volume global, a orientação, a resolução, as características de detecção, entre outros. Na Tabela 3.7 estão listados todos os detectores utilizados nos vários ficheiros macro e algumas das suas características técnicas.

Tabela 3.7. Características técnicas dos detectores implementados através dos ficheiros macro.

Detector	Localização	Dimensões	Resolução	Sentido detecção
DA	Exterior, 1.74 mm da córnea	2.0 x 2.0 mm	200 x 200	-Z
DB	Interior, 106 μm da retina	0.28 x 0.28 mm	200 x 200	-Z
D1	Interior, 556 μm da retina	2.0 x 2.0 mm	200 x 200	+Z
D2	Exterior, 1 cm da córnea	8.5 x 8.5 mm	200 x 200	+Z
D3	Exterior, 2.5 cm da córnea	8.5 x 8.5 mm	200 x 200	+Z
D4	Exterior, 2.7 cm da córnea	8.5 x 8.5 mm	200 x 200	+Z
D5	Exterior, 3 cm da córnea	8.5 x 8.5 mm	200 x 200	+Z
D6	Exterior, 5 cm da córnea	8.5 x 8.5 mm	200 x 200	+Z
D7	Exterior, 7 cm da córnea	8.5 x 8.5 mm	200 x 200	+Z
D8	Exterior, 9 cm da córnea	8.5 x 8.5 mm	200 x 200	+Z

Nota: Os detectores encontram-se centrados no eixo Z, sendo perpendiculares ao mesmo. Coordenadas globais dos pontos de referência - córnea: (0, 0, 0.726) (cm); retina: (0, 0, -16.556) (mm) (as distâncias de posição relativa referem-se ao sentido +Z). Tamanho do pixel de D2 a D8: 42.5 μm (lado).

Relativamente aos detectores, foram também incluídos comandos que controlam a escrita e o armazenamento dos dados recolhidos em ficheiros devidamente nomeados (opção */score/dumpQuantityToFile*). Estes ficheiros foram guardados ao longo das simulações e utilizados na obtenção dos gráficos apresentados neste documento.

3.2.4. Listagem de ficheiros macro desenvolvidos

. olho_geant4_macro1.mac

Descrição: Obtenção do perfil do feixe incidente nas regiões da córnea e da retina.

Detectores: DA e DB

Nº de fotões: 100 000 000

. olho_geant4_macro2.mac

Descrição: Obtenção do perfil do feixe reflectido na retina, no interior do olho.

Detector: D1

Nº de fotões: 20 000 000

. olho_geant4_macro3.mac

Descrição: Obtenção do perfil do feixe reflectido na retina, no exterior do olho (testes).

Detectores: D2, D5, D6, D7 e D8

Nº de fotões: 200 000 000

. olho_geant4_macro4.mac

Descrição: Obtenção do perfil do feixe reflectido na retina, no exterior do olho.

Detectores: D3, D4 e D5

Nº de fotões: 200 000 000

. olho_geant4_macro5.mac

Descrição: Obtenção do perfil do feixe reflectido na retina, no exterior do olho, para diferentes números de fotões simulados.

Detectores: D1, D3, D4 e D5

Nº de fotões: 1 000 000; 5 000 000; 10 000 000; 20 000 000; 50 000 000; 100 000 000;
200 000 000; 300 000 000

Run: Run 1

. olho_geant4_macro_visualizacao.mac

Descrição: Ficheiro macro exemplo (executado no G4UI) para visualização da geometria desenvolvida e observação do funcionamento do programa.

(Os ficheiros anteriores encontram-se no CD em anexo. Ver Apêndice A.)

3.3. Simulações

Com o objectivo de se observar a configuração dos feixes incidente e reflectido, dentro e fora do olho, foram realizadas várias simulações controladas pelos diferentes ficheiros macro.

Durante o período de simulação, foram executados todos os programas desenvolvidos, derivados do programa principal Olho_S1, que apresentam diferenças relativas à configuração da drusa. Na Figura 3.44 são apresentados os formatos e dimensões das drusas adoptados nos vários programas.

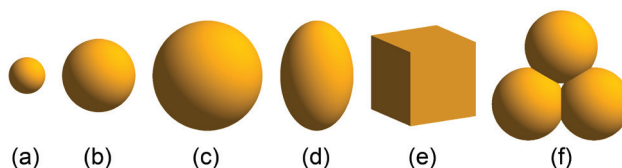


Figura 3.44. Formatos e dimensões da estrutura da drusa simulados. (a) esfera, raio: 25 μm ; (b) esfera, raio: 50 μm ; (c) esfera, raio: 75 μm ; (d) elipsóide, diâmetro maior: 150 μm , diâmetro menor: 100 μm ; (e) cubo, lado: 100 μm ; (f) conjunto de esferas iguais a b.

Também foram exploradas diferentes posições da estrutura da drusa na retina, que se encontram representadas esquematicamente na Figura 3.45. Decidiu-se investigar os resultados produzidos com a drusa localizada em diferentes profundidades, de modo a reproduzir diferentes estados de desenvolvimento, já que esta surge por baixo da camada EPR e desenvolve-se até à superfície da retina ^[1].

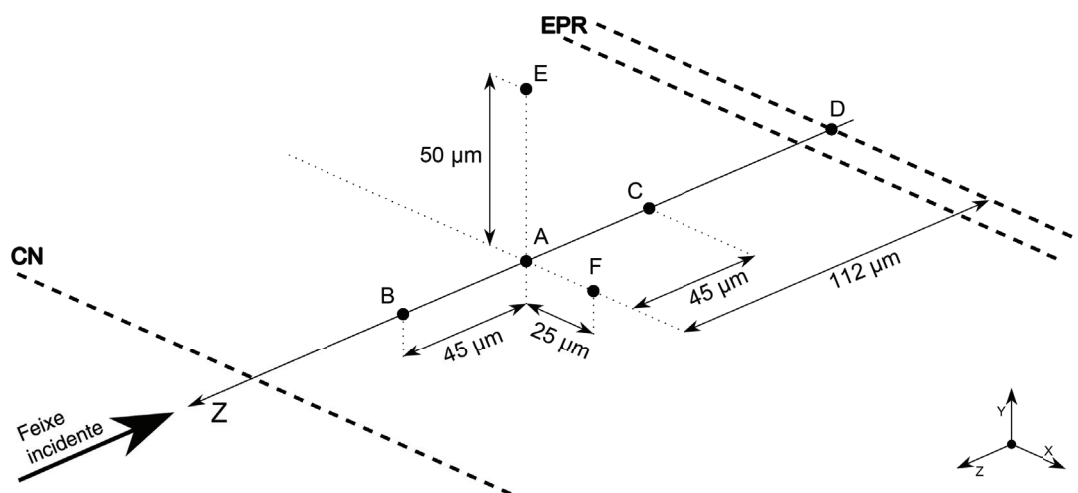


Figura 3.45. Diagrama esquemático das posições adoptadas para a estrutura da drusa incluída na retina. São visíveis no diagrama os limites das camadas CN e EPR. Coordenadas globais do ponto A: $x=0$; $y=0$; $z=-16.658$ (mm)

A Tabela 3.8 resume as características dos vários programas desenvolvidos relativamente ao formato de drusa adoptado e à sua posição na retina. Além disso, também faz referência aos vários ficheiros macro que foram executados durante as simulações, para cada programa.

Tabela 3.8. Detalhes acerca dos programas e dos ficheiros macro executados nas simulações.

Programa	Drusa (*1)	Posição da drusa (*2)	Ficheiros macro executados (*3)
Olho_S0	(sem drusa)	-	1, 2, 3 e 4
Olho_S1	(b)	Centro no ponto A	2, 3, 4 e 5
Olho_S2	(a)	Centro no ponto A	2 e 4
Olho_S3	(c)	Centro no ponto A	2 e 4
Olho_S4	(b)	Centro no ponto B	2 e 4
Olho_S5	(b)	Centro no ponto C	2 e 4
Olho_S6	(b) (*4)	Centro no ponto D	2 e 4
Olho_S7	(b)	Centro no ponto E	2 e 4
Olho_S8	(b)	Centro no ponto F	2 e 4
Olho_S9	(d)	Centro no ponto A; eixo do maior diâmetro orientado segundo o eixo Y	2 e 4
Olho_S10	(e)	Centro no ponto A, com duas faces perpendiculares ao eixo Z	2 e 4
Olho_S11	(f)	Centro no ponto A, superfície frontal perpendicular ao eixo Z	2 e 4

Legenda: (*1) Formatos observados na Figura 3.44; (*2) Posições indicadas na Figura 3.45; (*3) Número indicado representa o N no nome olho_geant4_macroN.mac; (*4) Drusa numa posição intermédia entre camadas; inclusão de um novo volume que simula a sobreposição da camada EPR (ver Figura 3.46)

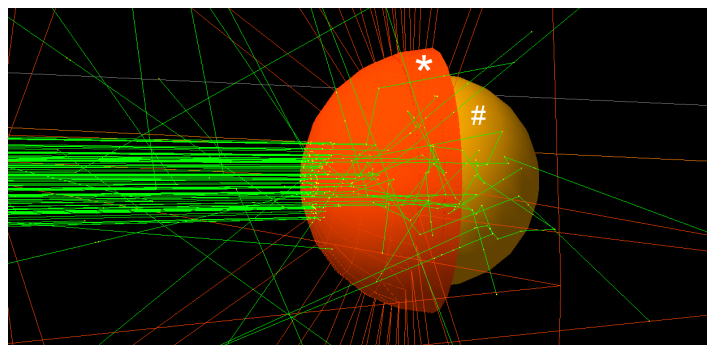


Figura 3.46. Drusa no programa Olho_S6. Visualização da camada EPR (*) sobreposta à drusa (#), simulando uma estado inicial de desenvolvimento. (Feixe de 100 fótons (a verde) em interação com os volumes.)

3.4. Quantidade de fótons simulados

Nas várias simulações realizadas foi definido um número total de fótons a ser gerado em cada um dos *runs*. Dependendo da localização do detector, foi necessário gerar maior, ou menor, quantidade de fótons de modo a garantir resultados satisfatórios no que respeita ao padrão de dispersão do feixe reflectido na retina.

Após vários testes efectuados, verificou-se a necessidade de gerar milhões de fótons para se obterem feixes com um perfil bem definido. Na Figura 3.47 são apresentados alguns histogramas que mostram os perfis registados nos detectores D1 e D5, obtidos com diferentes números de fótons gerados.

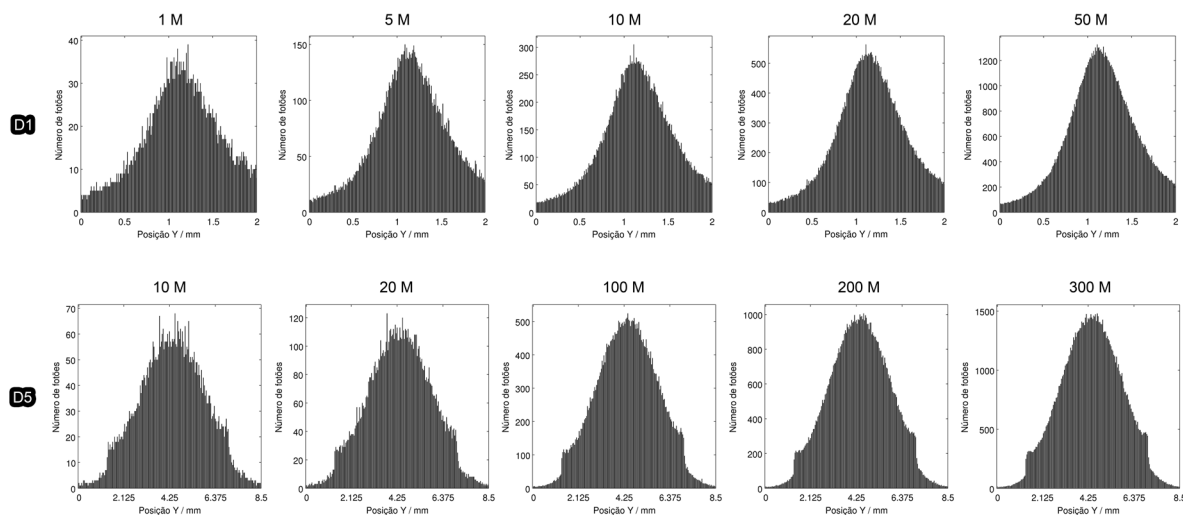


Figura 3.47. Histogramas, em Y, da dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no interior (D1) e no exterior (D5) do globo ocular. Resultados de simulações realizadas com diferentes números de fótons gerados, relativas a uma posição de incidência do feixe (*run 1*). A letra M, em 5 M (por exemplo), significa milhões de fótons. Detalhes de simulação: programa Olho_S1; detectores D1 e D5; ficheiro macro olho_geant4_macro5.mac.

Observa-se que a geração de uma maior quantidade de fótons melhora a definição das curvas dos histogramas, diminuindo o ruído associado à aleatoriedade e possibilitando uma melhor observação dos resultados. Este incremento implicou, no entanto, um aumento proporcional no tempo de simulação (ver Tabela 3.9), pelo que foi necessário escolher um número de fótons suficiente para a obtenção de resultados estatisticamente aceitáveis e, ao mesmo tempo, possível de ser simulado num período de tempo adequado. Optou-se pela geração de 20 milhões de fótons para o detector D1 e 200 milhões de fótons para o detector D5, por se considerarem valores com resultados aceitáveis para cada uma das situações.

Tabela 3.9. Tempos de simulação registados para algumas simulações com a macro 5.

Nº fótons gerados	1 M	10 M	50 M	100 M	300 M
Tempo de simulação	20 min.	3h 16 min.	15h 25 min.	31h 51 min.	99h 47 min.

Nota: Simulações realizadas segundo uma frequência de processamento de 2.4 GHz (ver Anexo II).

3.5. Desenvolvimento de funções no Matlab

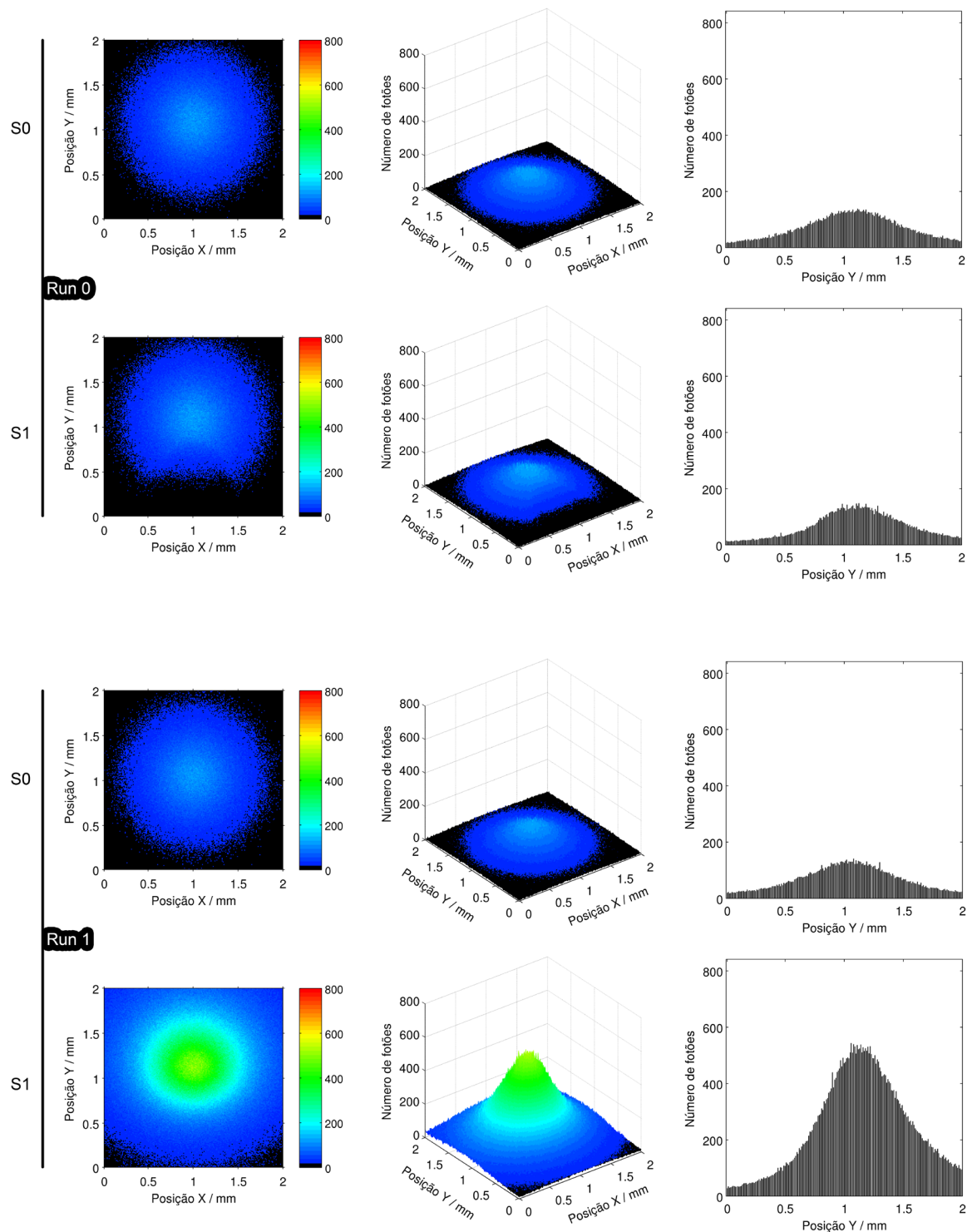
Foram desenvolvidas várias funções no programa Matlab com o objectivo de construir diferentes tipos de gráficos a partir dos dados recolhidos das simulações. Os ficheiros desenvolvidos encontram-se no CD em anexo (ver Apêndice A).

4

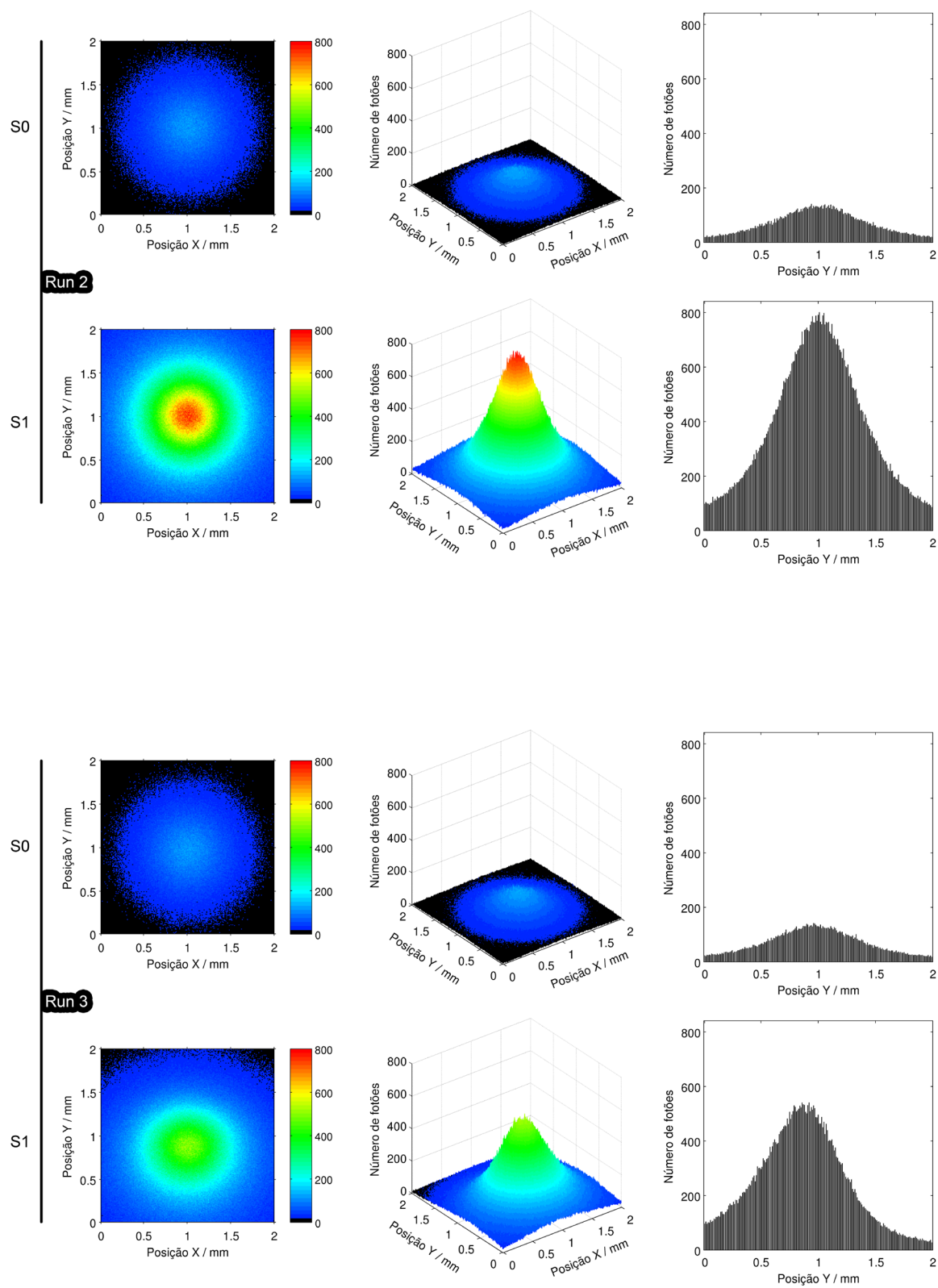
Resultados e Discussão

Concluídas as simulações, procedeu-se à construção de diferentes gráficos a partir dos ficheiros de dados obtidos. Nas próximas páginas são apresentados alguns dos gráficos construídos para as várias situações simuladas.

4.1. Detector interior ao globo ocular



(Figura 4.48)



(Figura 4.48)

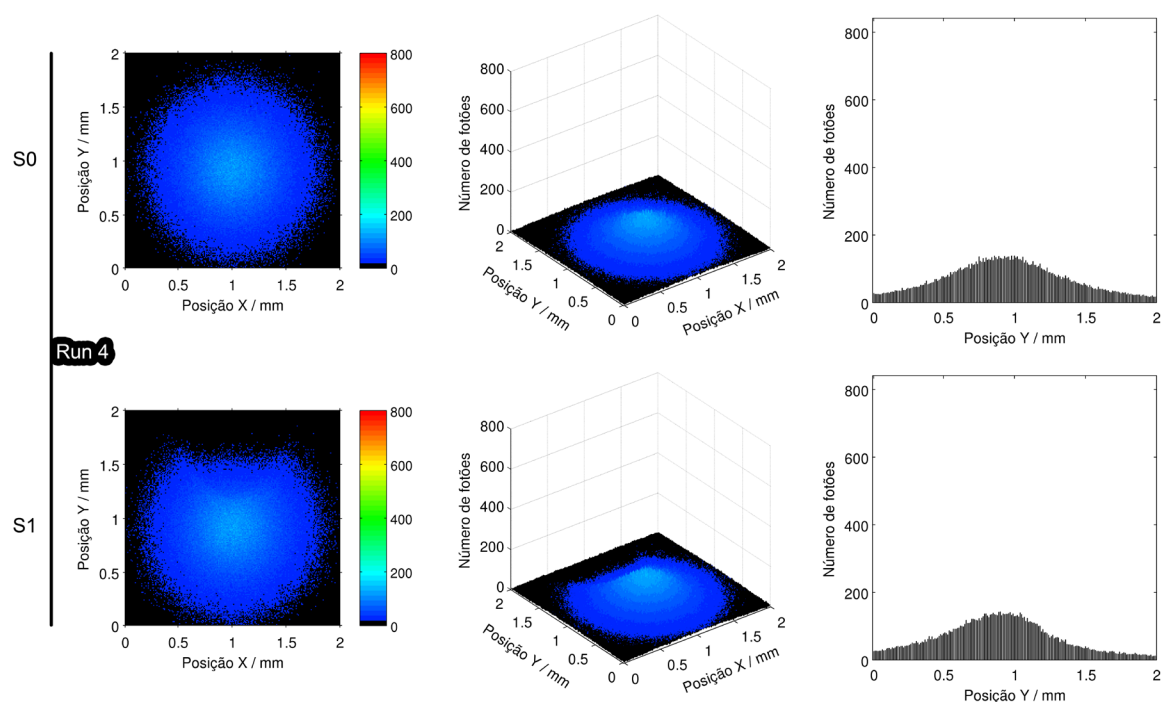


Figura 4.48. Padrões de dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no interior do globo ocular, nas cinco posições (*run* 0 a *run* 4) de incidência (sentido $-Z$) do feixe. Lado esquerdo: (a) gráficos de cores 2D (vista superior de b); centro: (b) gráficos de cores 3D (em perspectiva); lado direito: (c) histogramas em Y (vista lateral direita de b). Detalhes de simulação: programas Olho_S0 e Olho_S1; detector D1; ficheiro macro olho_geant4_macro2.mac (20 milhões de fótons).

A Figura 4.48 apresenta três tipos de gráficos (construídos com recurso ao programa Matlab) que mostram informação acerca do feixe de fótons que foi reflectido na retina, após a sua incidência nas diferentes posições esquematizadas na Figura 3.43 (*run* 0 a *run* 4).

São apresentados dois tipos de gráficos de cores, um bidimensional (2D) e outro tridimensional (3D), que mostram a dispersão dos fótons e a sua quantidade distribuída pela área do detector utilizado, através de uma escala de cores. A perspectiva de observação do gráfico de cores 2D relaciona-se com o sistema de eixos utilizado no Geant4, tratando-se de uma observação directa do feixe reflectido na retina (observação desde um ponto anterior à retina, no sentido de $-Z$, segundo o qual ocorreu a incidência). O gráfico de cores 3D consiste na representação do gráfico anterior em três dimensões espaciais, com o eixo vertical a indicar igualmente a quantidade de fótons detectados nos vários píxeis.

O terceiro tipo de gráfico, um histograma (em Y), mostra o número máximo de fótons registado ao longo da posição X, para cada posição Y do detector. Mostra, assim, a silhueta do gráfico de cores 3D, quando observado lateralmente (vista lateral direita). Este gráfico possibilita a obtenção de mais informação acerca da forma do feixe reflectido (relativa à quantidade de fótons), permitindo estudar as variações do perfil do feixe existentes ao longo das simulações efectuadas.

Na Figura 4.48 são apresentados estes três tipos de gráficos para mostrar os resultados das simulações efectuadas com os programas Olho_S0 e Olho_S1, controladas pelo ficheiro macro 2 desenvolvido (olho_geant4_macro2.mac). Os gráficos mostram os padrões de dispersão do feixe reflectido na retina, com base nos dados recolhidos pelo detector D1, que se localiza junto da mesma.

É possível observar as diferenças existentes entre os perfis dos dois feixes reflectidos, em todos os *runs* das simulações. Para o programa que simula a ausência de drusas (Olho_S0), os resultados são muito semelhantes entre si no que respeita ao formato e à dispersão do feixe de fotões reflectido. Em todos os *runs* observa-se um feixe circular, com um pico central de maior intensidade, de perfil aproximadamente gaussiano (mais atenuado). A única variação existente, ao longo dos *runs*, resume-se à alteração da posição do feixe detectado, que se move de acordo com a alteração da posição do feixe incidente na retina. É notória a deslocação do pico de maior intensidade ao longo da posição Y do detector quando se comparam os histogramas.

Analisando os resultados obtidos para o programa Olho_S1, que simula a presença de uma drusa esférica de 100 μm na retina, encontram-se diferenças com maior visibilidade, entre os vários *runs*. No *run* 0 observa-se um feixe com uma dispersão semelhante à do Olho_S0, com a diferença de que apresenta uma atenuação na região central inferior do detector. Esta atenuação do feixe é igualmente visível no *run* 4, na região central superior do detector.

A razão desta atenuação deve-se à presença da drusa, que dispersa alguns dos fotões incidentes na retina para outras direcções. A dispersão dos fotões na drusa é comparativamente superior àquela que existe na camada CN, dado que apresenta um maior coeficiente de Rayleigh reduzido (Tabela 3.6), e, por esse motivo, os fotões em dispersão na camada CN que atingem a drusa dispersam-se ainda mais, noutras direcções, não atingindo o detector com a mesma intensidade. Nos *runs* 0 e 4 o feixe incidiu numa região acima e abaixo da drusa, respectivamente (ver Figura 3.43), sem nunca a atingir directamente, em profundidade, e, em ambas as situações, a relação espacial entre a localização da atenuação e a posição do pico é igual à que existe entre a posição do feixe incidente e a localização da drusa. Este factor evidencia a influência da drusa nestes resultados, que se revelaram simétricos.

Na Figura 4.49 observa-se a sobreposição dos histogramas dos *runs* 0, 1 e 2, mostrados na figura anterior, que possibilita uma comparação visual directa dos resultados. No gráfico relativo ao *run* 0, é visível a atenuação da quantidade de fotões no lado esquerdo do pico da curva, quando se observam as barras de tonalidade mais escura (Olho_S1) em contraste com as de tonalidade mais clara (Olho_S0).

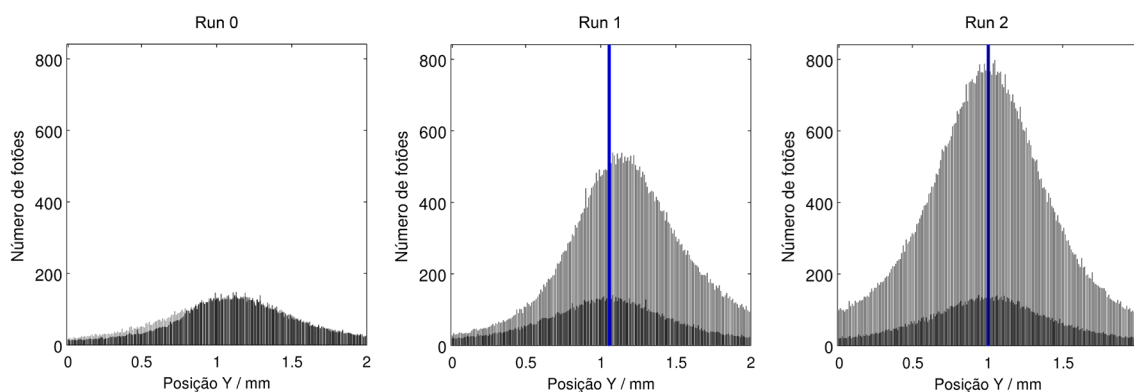


Figura 4.49. Sobreposição dos histogramas dos *runs* 0, 1 e 2 de cada programa, observados na Figura 4.48.

As maiores diferenças são observadas nos *runs* 1, 2 e 3 (o resultado do *run* 3 é simétrico ao do *run* 1, tal como no par *run* 4 | *run* 0). Relativamente ao *run* 1, obteve-se um pico, cerca de, 4 vezes superior ao registado no *run* 0 e no *run* 1 da situação sem drusa (ver Tabela 4.10). Observando o gráfico de cores 2D, na Figura 4.48, encontra-se uma maior quantidade de fotões distribuídos pela área do detector e verifica-se a existência de uma região de maior intensidade que apresenta uma forma elíptica (diâmetro menor na direcção da posição Y). Comparativamente ao *run* 0 do Olho_S0, o número de fotões que atingiu o detector foi, cerca de, 4 vezes superior, o que revela a existência de uma maior quantidade de fotões reflectidos na retina com a presença da drusa.

No *run* 1, o feixe incidiu parcialmente sobre a drusa, em profundidade, i.e., os fotões da metade inferior do feixe, não absorvidos ou reflectidos logo na parte superficial da retina, alcançaram a estrutura da drusa, enquanto os da metade superior prosseguiram o seu trajecto na camada CN até ocorrerem novos processos físicos. Os fotões que atingiram a drusa alcançaram um meio com novas condições físicas, atribuídas pelo seu material de características diferentes, onde existe maior probabilidade de dispersão e de absorção. Relativamente à camada CN, o material da drusa apresenta um comprimento de livre percurso médio de absorção, cerca de, 5 vezes inferior e um de Rayleigh (reduzido), cerca de, 55 vezes inferior (ver Tabela 3.6), sendo a dispersão de fotões o processo físico que assume a maior relevância na estrutura da drusa (adoptou-se um índice de refacção igual ao das camadas da retina, anulando as reflexões na sua superfície). Sendo assim, dado que as mudanças de direcção dos fotões no interior da drusa são mais frequentes, existe uma maior probabilidade de estes adoptarem mais vezes um percurso que se assume em direcção ao detector, percorrendo de novo as camadas mais superficiais da retina e o humor vítreo até o atingir.

No *run* 2 (Olho_S1) a quantidade de fotões que alcançou o detector revelou-se ainda maior, cerca de 6 vezes superior à registada no *run* 2 do Olho_S0. Nesta situação, o feixe incidiu totalmente na região central da drusa, levando a que a maioria dos fotões tenha percorrido o seu volume interior. Graficamente, obteve-se um feixe reflectido de perfil gaussiano, de forma semelhante à do feixe incidente gerado, com o seu pico localizado na região central do detector, mais acentuado que o obtido para o Olho_S0. A região do detector que registou o maior fluxo de fotões apresenta-se com um formato circular, algo diferente do formato elíptico observado nos *runs* 1 e 3. A Figura 4.50 mostra a sobreposição dos gráficos de cores (modificados) dos pares de *runs* 1-2 e 3-2, que evidencia essa diferença nos formatos obtidos. Este facto é justificado pela incidência do feixe, que no *run* 2 foi realizada simetricamente sobre a superfície frontal da esfera (drusa), enquanto nas outras situações (*run* 1 e *run* 3) a incidência ocorreu lateralmente, de um modo assimétrico.

Na Figura 4.49, observa-se nos gráficos dos *runs* 1 e 2 uma linha azul vertical que marca a posição de incidência do feixe, coincidente com os picos máximos das curvas do feixe reflectido nos *runs* relativos ao Olho_S0. É visível o desvio do pico máximo da curva do Olho_S1 a essa linha, no *run* 1, e a coincidência da mesma com os picos máximos das curvas relativas ao *run* 2. Além disso, quanto ao Olho_S1, existe uma assimetria na quantidade de fotões à esquerda e à direita do pico máximo da curva do *run* 1, que não se verifica no *run* 2. Este fenómeno revela a existência de uma maior reflexão de fotões no lado da região de incidência do feixe e uma certa tendência para adoptarem uma direcção perpendicular à superfície da drusa.

Esta última observação levou à ideia de que os declives laterais das curvas seriam diferentes, em

Tabela 4.10. Número de fótons contabilizados no detector D1 durante as simulações (macro 2). Os *runs* 0 a 4 referem-se às cinco posições de incidência do feixe (ver Figura 3.43). p representa o número máximo de fótons detectado num pixel do detector (máximo da curva, no histograma em Y); n representa o número total de fótons que atingiram o detector.

Programa	Run 0	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4
Olho_S0	$p=138$ $n=1\ 190\ 020$	141 1 191 550	141 1 194 940	142 1 194 580	138 1 191 290
Olho_S1	148 1 161 080	543 4 766 740	801 7 340 460	541 4 769 050	143 1 160 240
Olho_S2	138 1 185 380	146 1 178 180	572 5 583 450	144 1 176 840	140 1 185 310
Olho_S3	161 1 142 910	872 7 498 830	982 8 435 280	863 7 501 500	170 1 144 930
Olho_S4	142 1 147 160	632 5 101 150	940 7 923 560	631 5 101 530	144 1 144 830
Olho_S5	147 1 186 110	489 4 434 850	706 6 746 880	478 4 433 760	144 1 185 300
Olho_S6	140 1 178 190	143 1 172 770	169 1 404 650	147 1 175 440	145 1 178 420
Olho_S7	654 5 929 120	797 7 309 360	344 2 880 210	144 1 169 760	147 1 185 740
Olho_S8	144 1 162 640	348 2 824 050	758 6 828 600	341 2 824 720	151 1 162 840
Olho_S9	151 1 165 400	748 6 843 570	848 7 570 420	778 6 841 710	156 1 167 120
Olho_S10	155 1 134 980	661 6 195 800	860 7 584 320	663 6 194 500	151 1 133 960
Olho_S11	413 3 445 310	835 7 559 050	818 6 623 070	806 6 416 290	159 1 089 410

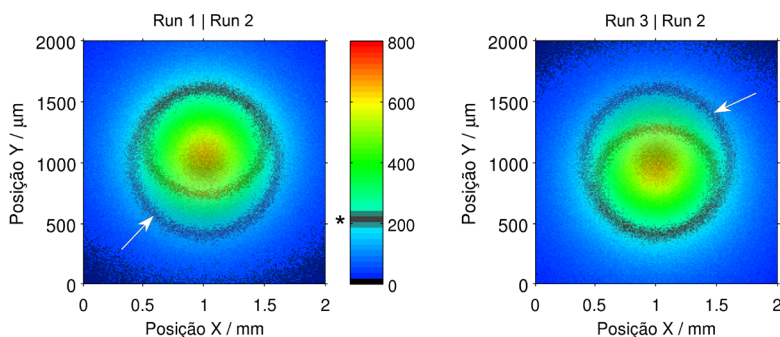


Figura 4.50. Sobreposição dos gráficos de cores 2D (modificados) dos pares de *runs* 1-2 e 3-2, observados na Figura 4.48. Alterou-se a região de cor assinalada com * para preto, de modo a distinguir-se melhor o formato do padrão de dispersão. A seta branca aponta para a dispersão de fótons do *run* 2.

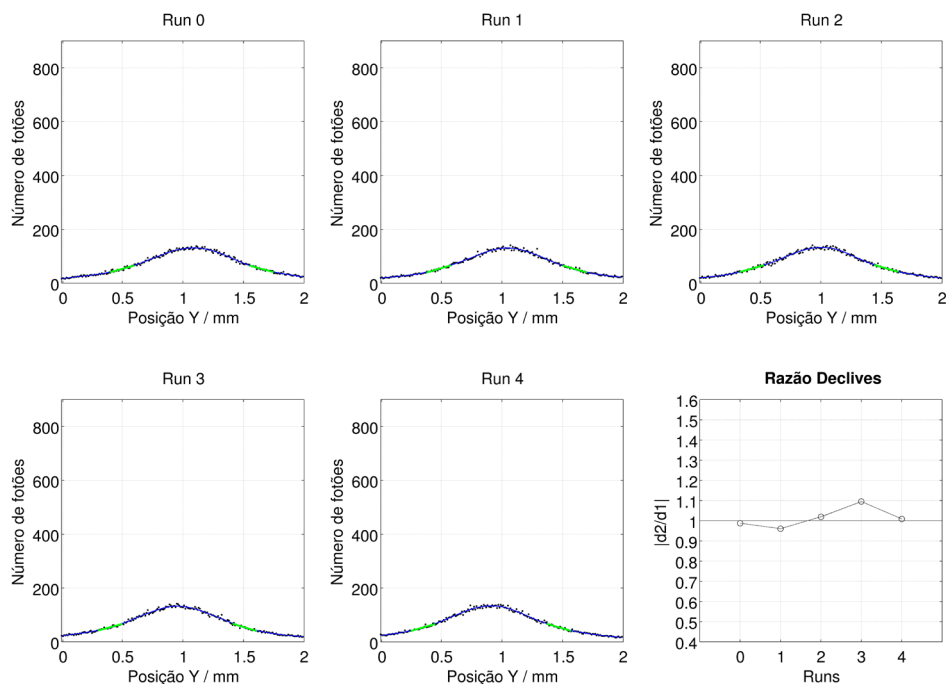


Figura 4.51. Observação e análise comparativa dos declives das curvas dos histogramas (em Y) obtidas nos cinco *runs*, relativos às diferentes posições de incidência do feixe. Detalhes de simulação: programa Olho_S0; detector D1; ficheiro macro olho_geant4_macro2.mac (20 milhões de fótons). Detalhes do tratamento de dados: filtro *cubic smoothing spline* ($p=0.001$); número de pontos seleccionados na regressão linear: 21; altura do ponto médio: 40%.

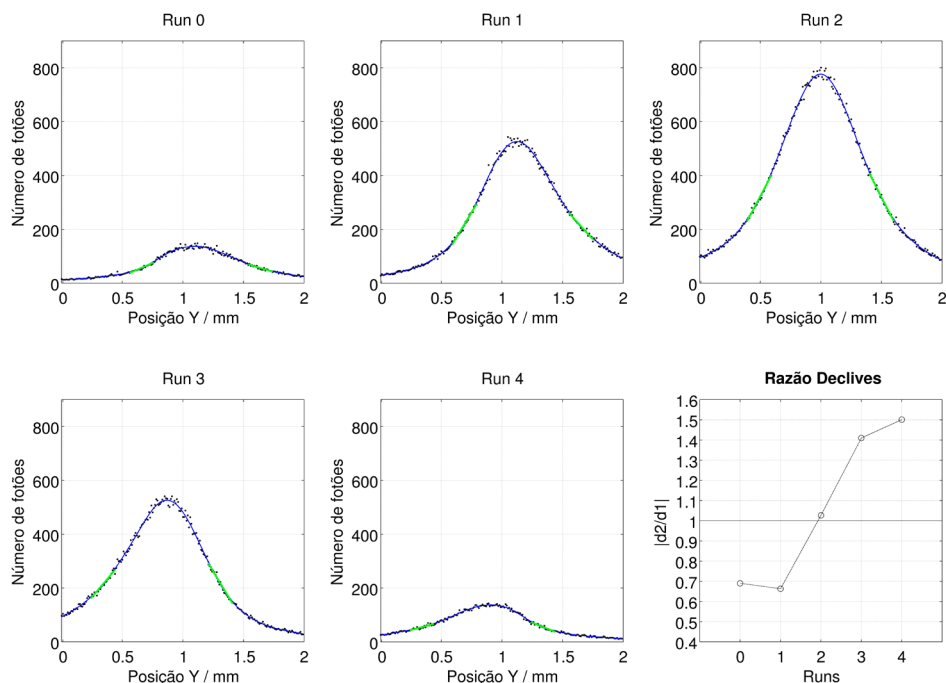


Figura 4.52. Observação e análise comparativa dos declives das curvas dos histogramas (em Y) obtidas nos cinco *runs*, relativos às diferentes posições de incidência do feixe. Detalhes de simulação: programa Olho_S1; detector D1; ficheiro macro olho_geant4_macro2.mac (20 milhões de fótons). Detalhes do tratamento de dados: filtro *cubic smoothing spline* ($p=0.001$); número de pontos seleccionados na regressão linear: 21; altura do ponto médio: 40%.

valor absoluto, nos *runs* 1 e 3. Decidiu-se, assim, comparar os declives laterais destas curvas, recorrendo a um outro programa desenvolvido em Matlab, cujos gráficos resultantes, para esta situação, são apresentados na Figura 4.51 e na Figura 4.52. Nestas figuras encontram-se cinco gráficos que mostram as curvas dos cinco histogramas (em Y) obtidos na simulação, ajustadas com o filtro *cubic smoothing spline* do Matlab (ver mais detalhes na legenda das figuras), que diminuiu o ruído associado. Nesses gráficos estão também representados os pontos originais obtidos nas simulações e as regiões da curva seleccionadas para o cálculo dos declives laterais. Estas regiões foram seleccionadas tendo em conta o número de pontos pretendido para o intervalo de dados de cada declive e a altura do ponto médio do segmento escolhido. Neste caso, optou-se por conjuntos de 21 pontos e uma altura do ponto médio de 40% da altura máxima do pico da curva. Com esta definição da altura do ponto médio conseguiu-se seleccionar nas diferentes curvas um segmento de uma região semelhante para a comparação. O sexto gráfico das figuras mostra o valor absoluto da razão entre o declive lateral direito (d2) e o declive lateral esquerdo (d1) para cada curva identificada pelo número respectivo do *run*.

Observando o gráfico da razão dos declives da Figura 4.51, verifica-se que há uma diferença máxima de 10%, registada para os declives da curva do *run* 3, e que, de um modo geral, há uma aproximação dos pontos ao valor um, que revela declives laterais, aproximadamente, simétricos. No mesmo gráfico da Figura 4.52 existem maiores diferenças nos declives, superiores a 10%. Atinge-se o máximo de 50% para o *run* 4, cerca de 30% para os *runs* 0 e 1 e cerca de 40% para o *run* 3. O *run* 2 apresenta um valor muito próximo de um (cerca de 2% superior). Estes resultados são concordantes com as observações efectuadas anteriormente, uma vez que mostram que o declive lateral direito (d2) da curva no *run* 1 é inferior (em módulo) ao lateral esquerdo (d1), significando que a curva tem uma descida menos acentuada na região lateral direita, comparando com a esquerda, para a mesma altura. Esta diferença confirma que existem mais fotões detectados nessa região da curva. De igual modo se detecta a atenuação da quantidade de fotões na região lateral esquerda da curva do *run* 0 e a simetria da curva do *run* 2, cujo valor da razão se aproxima de um. Os resultados das diferenças mostram-se simétricos para os pares de *runs* 0-4 e 1-3, existindo, no entanto, ligeiras diferenças nos valores absolutos, justificadas pela variação associada à aleatoriedade dos fotões gerados no processo de simulação.

Na Figura 4.53 são apresentados os gráficos de cores 2D de todos os padrões de dispersão de fotões obtidos nas simulações controladas pelo ficheiro macro 2 (*olho_geant4_macro2.mac*). Na Figura 4.54 são mostrados os histogramas (em Y) associados a esses mesmos resultados. As escalas de ambos os conjuntos de gráficos foram ajustadas de modo a possibilitar uma comparação visual directa dos resultados. Nestes gráficos é possível observar as diferenças entre os vários feixes reflectidos que resultaram das alterações de tamanho, de profundidade, da posição e da forma da drusa, implementadas nos diferentes programas de simulação.

4.1.1. Tamanho da drusa

No programa Olho_S2 foi utilizada uma drusa esférica de tamanho inferior à existente no Olho_S1, enquanto no programa Olho_S3 se utilizou uma esfera de tamanho superior. Nos resultados obtidos para estes programas observou-se que o tamanho da drusa influenciou o perfil do feixe reflectido

na retina. Para a drusa de tamanho inferior, o feixe revelou-se menos intenso no *run* 2, registando-se uma menor quantidade de fotões no detector e um pico máximo da curva também menor. Para a drusa de tamanho superior obteve-se um feixe mais intenso, com um pico máximo maior e uma quantidade de fotões detectados superior à do Olho_S1. No *run* 0 a atenuação observada nos gráficos do Olho_S1 apresentou-se menos visível nos gráficos do Olho_S2 e mais acentuada nos do Olho_S3. No *run* 1 a intensidade do feixe revelou-se superior para a drusa maior, com uma forma semelhante à registada para o Olho_S1, e inferior para a drusa menor. Os resultados foram igualmente simétricos para os restantes *runs*.

As diferenças observadas nos *runs* 0, 1, 3 e 4 são justificadas pelo tamanho da parte do feixe que incide sobre a drusa, além da quantidade de material dispersivo presente. As posições de incidência são sempre iguais para todas as simulações pelo que, ao ser variado o tamanho da drusa, o feixe incide numa área de superfície diferente, nesses *runs*, entrando em maior ou menor quantidade no interior da drusa. Verificou-se, neste caso, que para uma maior área de superfície atingida, o feixe foi mais disperso na direcção do detector (*run* 1). Estes resultados mostraram, assim, a possibilidade de se distinguirem drusas esféricas de tamanhos diferentes no interior da retina.

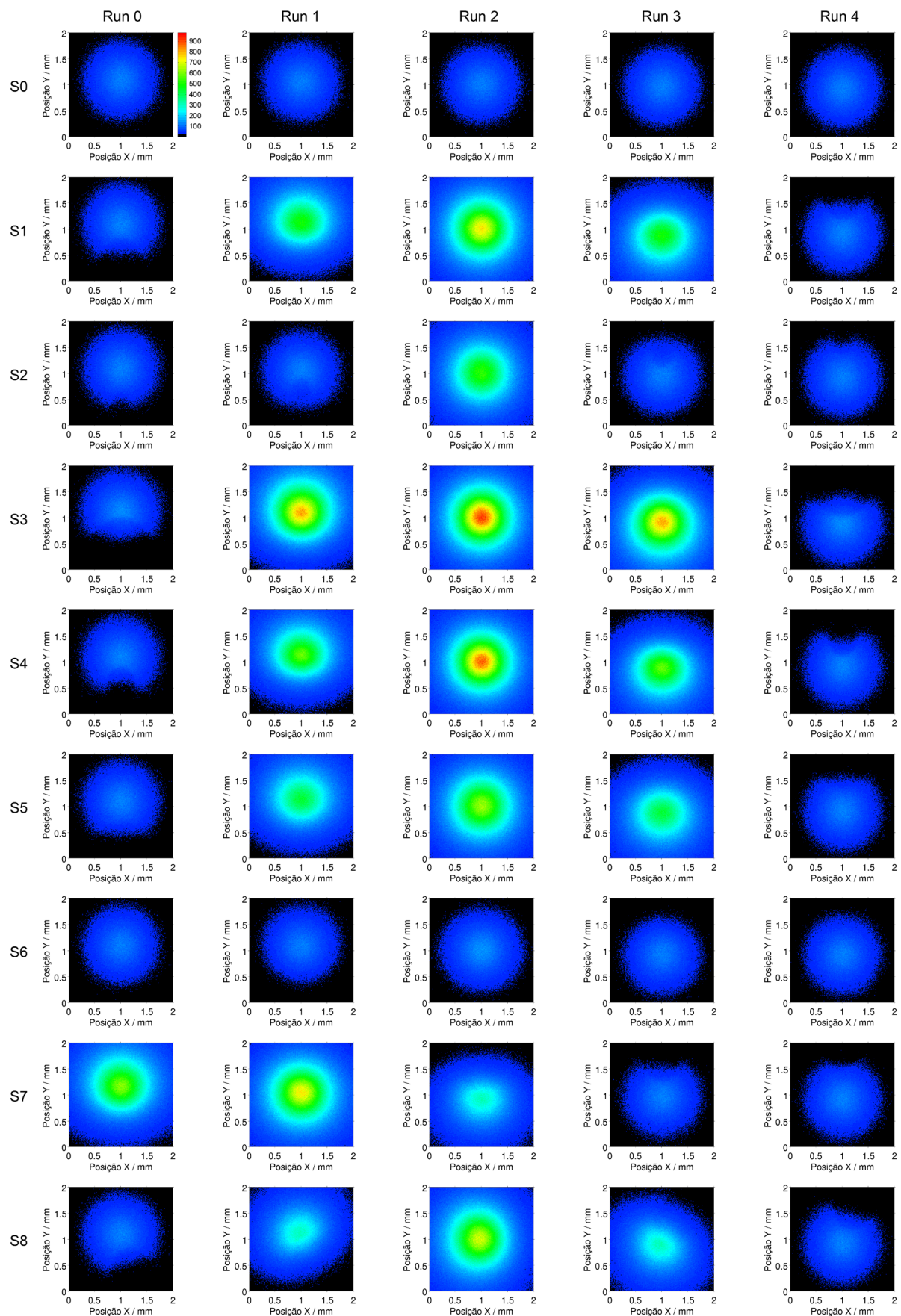
4.1.2. Profundidade da drusa

As várias profundidades da drusa esférica (de diâmetro 100 μm) foram implementadas nos programas Olho_S4, Olho_S5 e Olho_S6, sendo a primeira menor e as restantes maiores do que a implementada no Olho_S1 (ver Tabela 3.8).

Observando os resultados do *run* 2, verificou-se que, com a drusa mais próxima da superfície da retina (Olho_S4), o feixe reflectido incidiu com maior intensidade sobre o detector, tendo registado um pico máximo de fotões mais elevado (cerca de 17% superior), comparativamente ao Olho_S1. Com a drusa mais profunda (Olho_S5) o feixe foi reflectido na retina com menor intensidade, com um pico máximo de fotões, cerca de, 12% menor que o pico obtido na curva do Olho_S1. A quantidade de fotões que atingiu o detector variou cerca de 8% com a alteração das profundidades, comparando com o Olho_S1, sendo superior para o Olho_S4 e inferior para o Olho_S5. Nos restantes *runs*, obtiveram-se gráficos com características semelhantes aos observados para o programa Olho_S1, com diferenças na quantidade de fotões detectados e no grau de dispersão do feixe, que se revelou superior para a drusa mais profunda do Olho_S5. Observando o gráfico de cores 2D do *run* 0 do Olho_S4 observa-se uma atenuação do feixe reflectido mais bem definida (na região central inferior), tendo em consideração o formato da drusa, revelando a existência de uma menor dispersão dos fotões.

Na situação em que se simulou a drusa abaixo da camada EPR (Olho_S6), ainda mais profunda, verificou-se um conjunto de resultados idêntico à situação de simulação sem drusa (Olho_S0), com a diferença de que foram detectados mais fotões no *run* 2 (cerca de 18%) e menos nos restantes (cerca de 1 a 2%). Este resultado evidencia a natureza absorvedora da camada EPR, que possui o coeficiente de absorção mais elevado de todos os materiais utilizados. A maior parte dos fotões que alcançaram a profundidade desta camada foram absorvidos e não se dispersaram em direcção ao detector.

Estes resultados mostraram a possibilidade de se detectarem drusas esféricas a diferentes profundidades, acima da camada EPR.



(Figura 4.53)

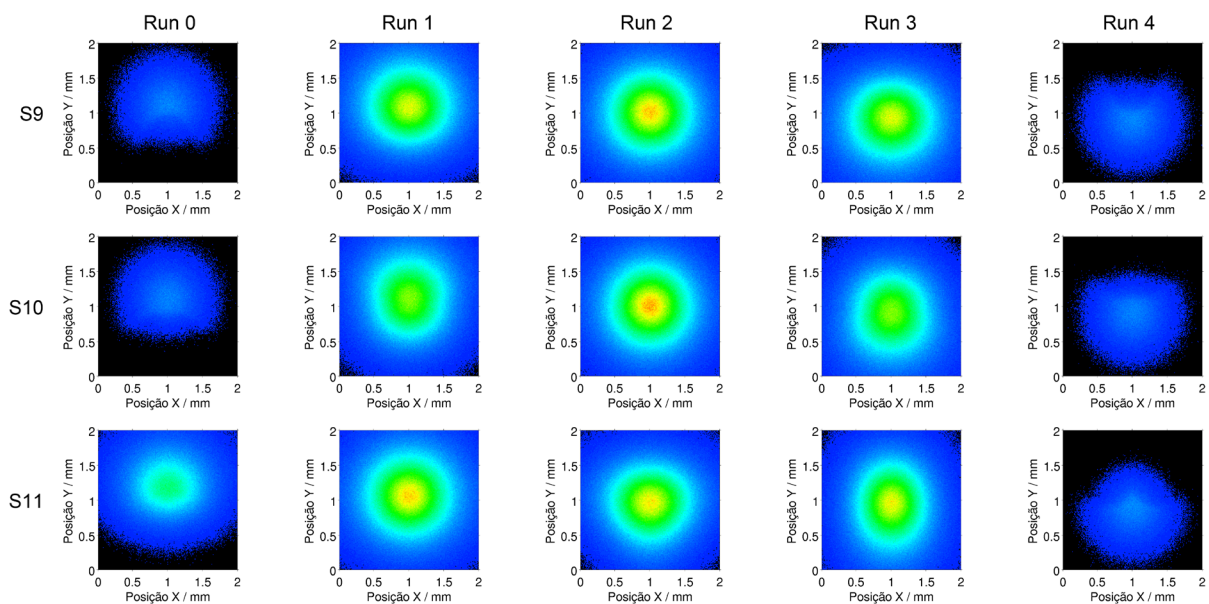


Figura 4.53. Gráficos de cores 2D dos padrões de dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no interior do globo ocular, nas cinco posições (*run 0* a *run 4*) de incidência (sentido $-Z$) do feixe. Resultados obtidos para todos os programas desenvolvidos. Todos os mapas de cores apresentam a mesma escala cromática (apresentada em *Run 0*, *S0*), possibilitando uma comparação visual directa dos resultados. Detalhes de simulação: detector D1; ficheiro macro olho_geant4_macro2.mac (20 milhões de fótons).

4.1.3. Posição da drusa

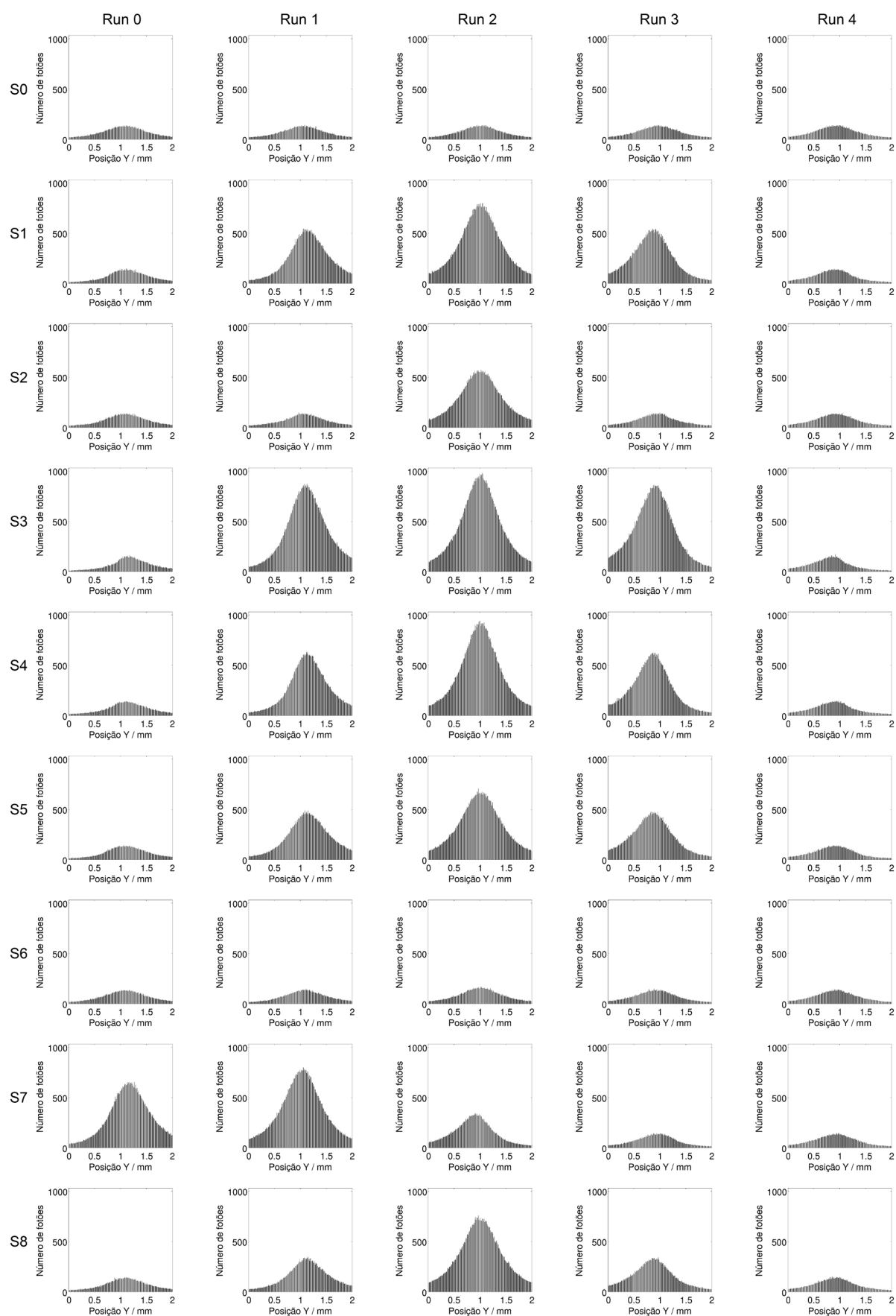
Nos programas Olho_S7 e Olho_S8 deslocou-se a drusa esférica para cima e para a direita, respectivamente (ver Tabela 3.8). Os resultados mostram a mesma interacção observada nas restantes situações, entre o feixe incidente e a drusa. Quando o feixe incidiu sobre uma maior área de superfície da drusa ocorreu uma dispersão de fótons mais intensa. Para o Olho_S7 tal ocorreu no *run 1*, uma vez que a drusa estava deslocada para cima, e para o Olho_S8 ocorreu no *run 2*, quando o feixe incidiu sobre a metade lateral esquerda da esfera. Nos gráficos de cores 2D dos resultados do Olho_S8 é bem visível a tendência da dispersão dos fótons para o lado oposto da posição da drusa.

4.1.4. Forma da drusa

Nos restantes programas foram testados outros formatos para a drusa. As principais diferenças são observadas nos gráficos de cores 2D, que mostram feixes com perfis diferentes e dependentes da forma das drusas. Essas diferenças são visíveis, principalmente, nos *runs 1* e *3*.

Para o Olho_S9, em que a drusa é uma elipsóide, a intensidade do feixe reflectido nesses *runs* apresenta-se superior, uma vez que a área superficial da drusa atingida pelo feixe é maior do que no caso do programa Olho_S1. Existe, portanto, uma maior dispersão de fótons nos *runs* intermédios, devido ao alongamento da drusa na direcção vertical. Para o Olho_S10, o perfil do feixe é diferente, apresentando uma região mais intensa de formato oval, que é justificado pela forma cúbica da drusa.

Os resultados obtidos para o Olho_S11 revelaram-se diferentes em todos os *runs*. A forma adop-



(Figura 4.54)

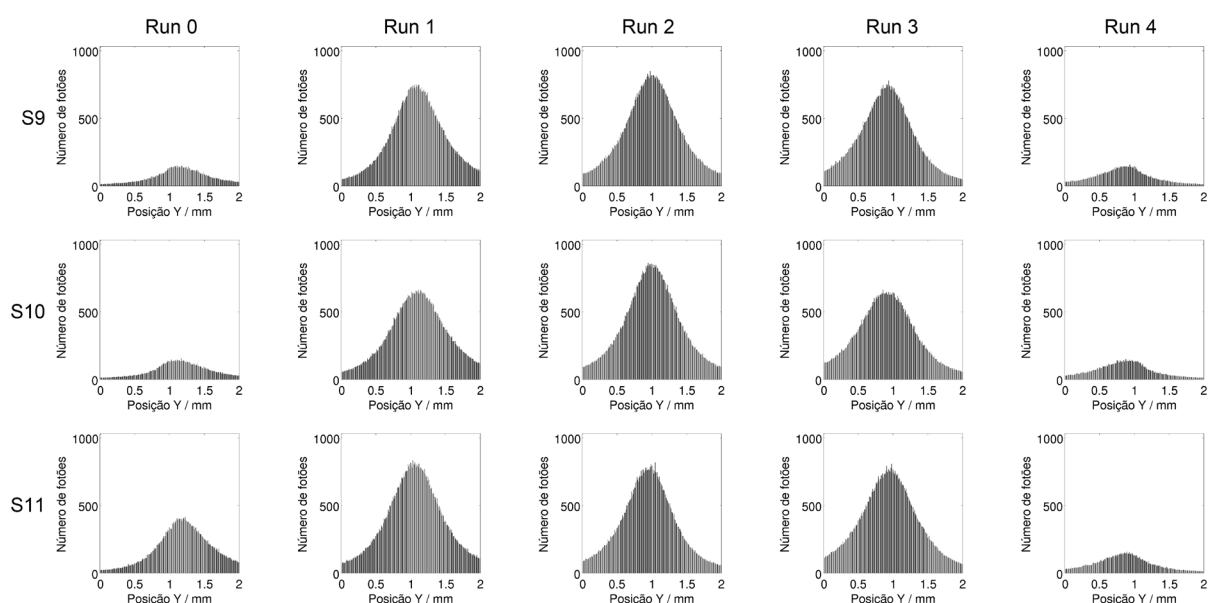


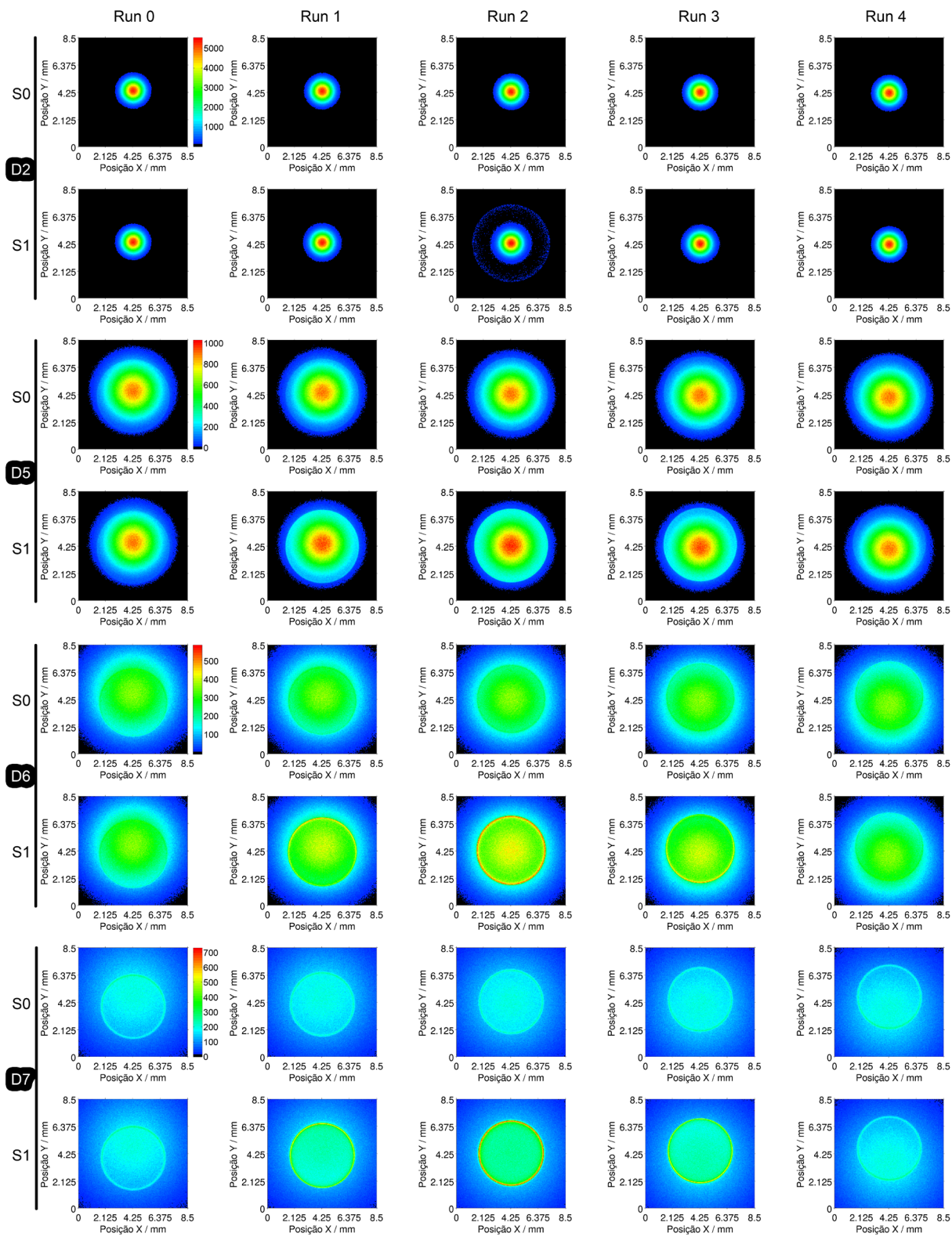
Figura 4.54. Histogramas, em Y, da dispersão dos fótons refletidos na retina, detectados no interior do globo ocular, nas cinco posições (*run* 0 a *run* 4) de incidência (sentido -Z) do feixe. Resultados obtidos para todos os programas desenvolvidos. Detalhes de simulação: detector D1; ficheiro macro olho_geant4_macro2.mac (20 milhões de fótons).

tada para a drusa consistiu num conjunto de três esferas dispostas em triângulo, que possibilitaram um teste com uma geometria mais complexa. Os gráficos de cores 2D mostram resultados que vão ao encontro das observações realizadas nas simulações anteriores. Concretamente, a relação da dispersão do feixe com a área de superfície atingida (no *run* 1, o feixe atingiu o centro da esfera superior e foi reflectido num perfil semelhante) e a maior dispersão dos fótons na direcção oposta à posição do maior volume da drusa (no *run* 2, o feixe atingiu o centro do conjunto de esferas, sendo observada uma maior intensidade no centro e na região interior de contacto entre as esferas; no *run* 4 observa-se a atenuação definida pelas duas esferas inferiores do conjunto).

4.2. Detectores exteriores e distância ao globo ocular

Para se obter o perfil do feixe reflectido na retina, no exterior do globo ocular, tornou-se necessário definir uma distância de detecção adequada. Foi construído o ficheiro macro 3 (olho_geant4_macro3.mac) que implementou cinco detectores iguais (D2, D5, D6, D7 e D8) colocados a diferentes distâncias da córnea, desde 1 a 9 cm (ver 3.2.4), para se avaliar qual a posição que melhor registava o perfil do feixe de saída. Os resultados obtidos para os vários detectores encontram-se na Figura 4.55.

Analisando os gráficos de cores 2D construídos, verifica-se que o feixe detectado no exterior do globo ocular tornou-se cada vez mais disperso com o aumento da distância do detector à córnea. No detector D2, por exemplo, o feixe incidiu numa pequena região central do detector, não sendo aproveitada toda a área do mesmo para o representar. Além disso, as diferenças entre os dois feixes reflectidos, das situações com e sem drusa, são pouco perceptíveis nestas condições.



(Figura 4.55)

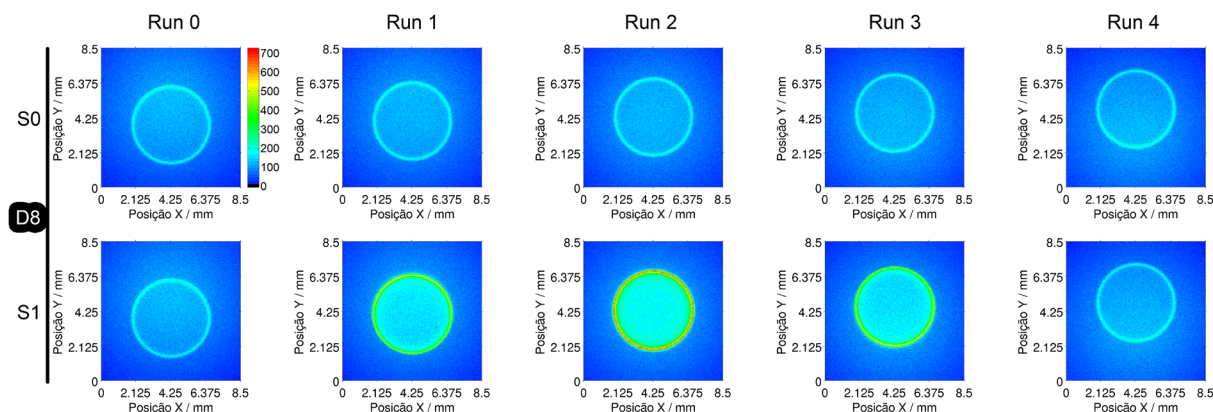


Figura 4.55. Gráficos de cores 2D dos padrões de dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no exterior do globo ocular, nas cinco posições (*run* 0 a *run* 4) de incidência (sentido -Z) do feixe. Detalhes de simulação: programas Olho_S0 e Olho_S1; detectores D2, D5, D6, D7 e D8; ficheiro macro olho_geant4_macro3.mac (200 milhões de fótons).

No detector D5, o padrão do feixe detectado encontra-se distribuído pela área do detector e podem ser observadas algumas diferenças relativas à presença da drusa na retina. Neste detector o feixe de saída apresenta um perfil gaussiano, que suscitou interesse para ser analisado nesta investigação, dadas as semelhanças ao perfil do feixe incidente.

Relativamente aos restantes detectores, observa-se uma maior dispersão dos fótons do feixe, deixando de existir um perfil gaussiano com um pico máximo bem definido, embora sejam igualmente observadas alterações nos padrões de dispersão com a presença da drusa esférica na retina. No detector D6 estas diferenças são mais visíveis na zona central (região mais intensa), quando se percorrem os vários *runs*, enquanto nos detectores D7 e D8 são observáveis no limite circular dessa região (mais intensamente, na fronteira), cuja dimensão está relacionada com o diâmetro da pupila.

Deste modo, tendo em conta todos os resultados, foi escolhido o detector D5 para o registo do perfil do feixe de saída, no exterior do globo ocular. Realizaram-se mais alguns testes com outros detectores e manteve-se a escolha. Para distâncias ligeiramente inferiores, o tamanho do feixe diminuiu e as diferenças tornaram-se menos acentuadas. Para distâncias ligeiramente maiores o feixe dispersou mais e ficaram, igualmente, atenuadas as diferenças características da presença da drusa. A distância do detector D5 revelou-se, assim, a mais adequada para esta investigação.

4.3. Detector exterior ao globo ocular

As simulações realizadas para a obtenção do perfil do feixe de saída do globo ocular foram controladas pelo ficheiro macro 4 (olho_geant4_macro4.mac), que implementou três detectores - D3, D4 e D5 (ver Tabela 3.7). Utilizaram-se os detectores D3 e D4, mais próximos da córnea do que D5, para se garantirem outros resultados com menor dispersão, que se revelaram dispensáveis nos casos simulados.

Na Figura 4.56 e na Figura 4.57 são apresentados os vários gráficos que mostram os registos efec-

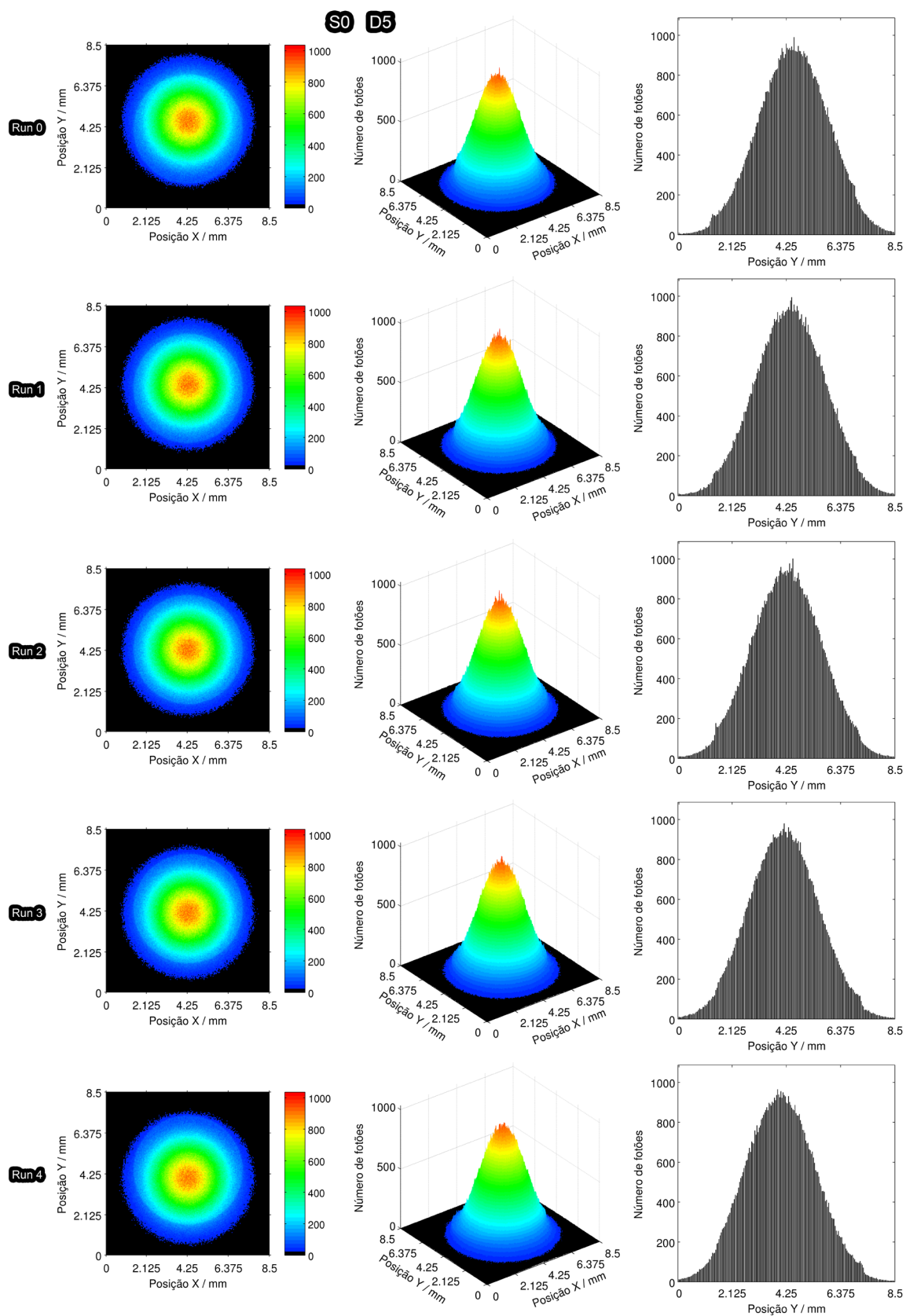


Figura 4.56. Padrões de dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no exterior do globo ocular, nas cinco posições (*run 0 a run 4*) de incidência (sentido $-Z$) do feixe. Detalhes de simulação: programa Olho_S0, detector D5, ficheiro macro olho_geant4_macro4.mac (200 milhões de fótons).

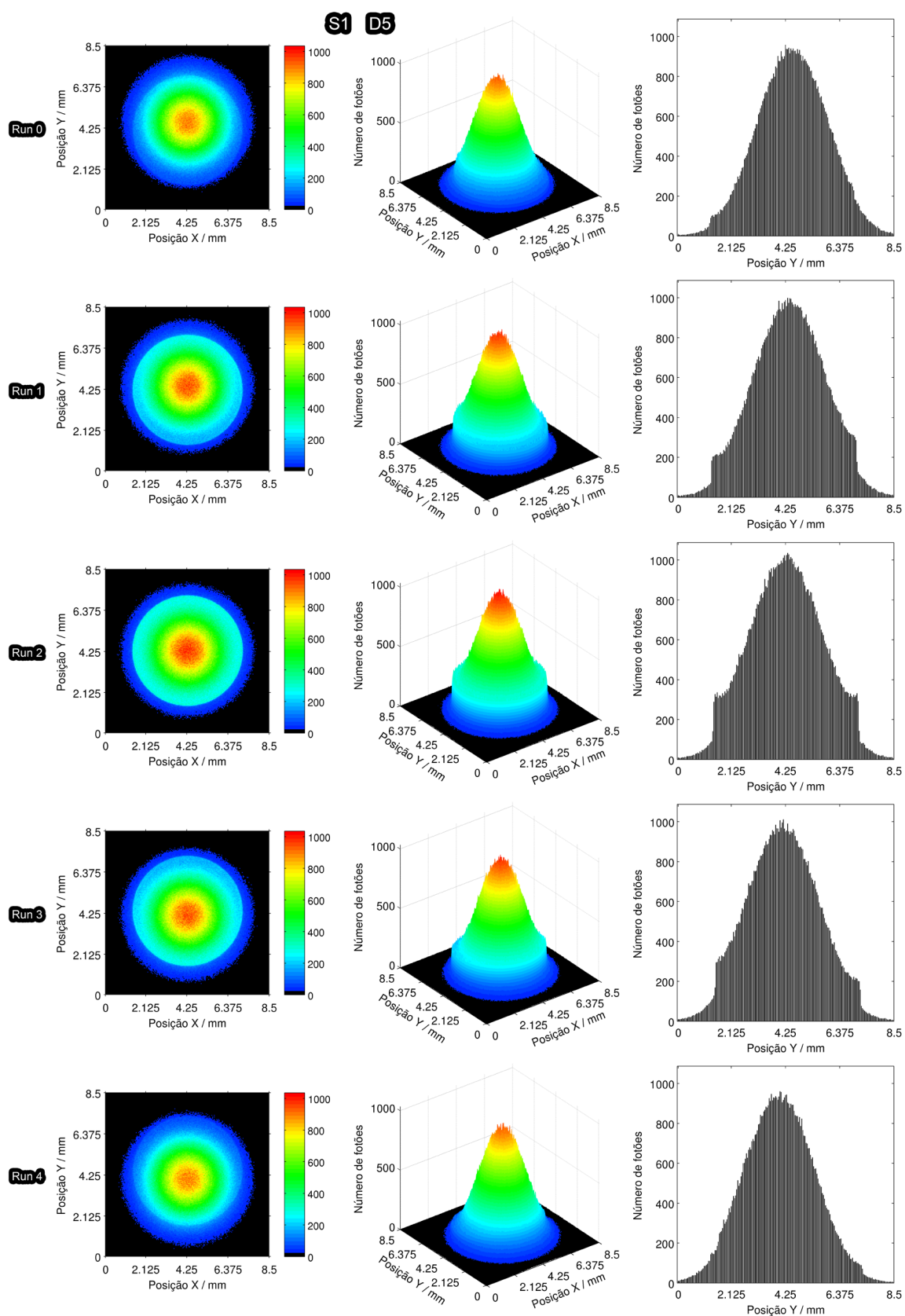


Figura 4.57. Padrões de dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no exterior do globo ocular, nas cinco posições (*run 0 a run 4*) de incidência (sentido $-Z$) do feixe. Detalhes de simulação: programa Olho_S1, detector D5, ficheiro macro olho_geant4_macro4.mac (200 milhões de fótons).

tuados pelo detector D5 durante as simulações com os programas Olho_S0 e Olho_S1, respectivamente. As escalas dos dois conjuntos de gráficos foram ajustadas de modo a possibilitar uma comparação visual directa dos resultados.

Comparando os gráficos correspondentes das duas figuras, observam-se diferenças entre os padrões de dispersão dos feixes de saída registados nas duas situações (com e sem drusa). Encontram-se, também, diferenças entre os padrões de dispersão obtidos para cada posição do feixe incidente (*runs*), em ambos os conjuntos de resultados.

Para o programa Olho_S0, que simula a ausência de drusas, foi detectado, em todos os *runs*, um feixe de perfil gaussiano semelhante ao feixe gerado que se fez incidir na retina. As diferenças principais entre ambos são a intensidade e a dispersão. O feixe de saída apresenta uma intensidade máxima menor e uma maior dispersão de fotões (diâmetro do feixe maior), comparativamente ao feixe incidente gerado (ver Figura 3.42). Estas diferenças relacionam-se entre si e derivam da ocorrência dos vários processos físicos implementados no interior do globo ocular. Parte do feixe que incide na retina é dispersado no seu interior e reflectido de volta, levando a que os fotões se desloquem para a região anterior do globo ocular e sejam dispersos, reflectidos, refractados ou absorvidos noutras partes interiores. O feixe de saída é, assim, composto por fotões que atingem o cristalino e são refractados em direcção ao humor aquoso e à córnea, pelo que a sua dispersão no exterior do globo ocular está dependente das características destas estruturas.

Analisando principalmente os histogramas, verifica-se que o perfil do feixe de saída se apresenta, de certo modo, estável ao longo dos cinco *runs*, variando apenas a posição do pico de maior intensidade, que se desloca verticalmente ao longo da posição Y do detector. Esta situação foi igualmente observada nos resultados obtidos com o detector D1, no interior do globo ocular (ver Figura 4.48), evidenciando-se uma relação causal entre ambos. Este facto mostra que a observação do feixe de saída fornece informação acerca da posição do feixe reflectido na retina, dadas as variações existentes entre os *runs*. A percentagem de fotões média que atingiu o detector D5, da totalidade do feixe gerado, foi aproximadamente 2.8%.

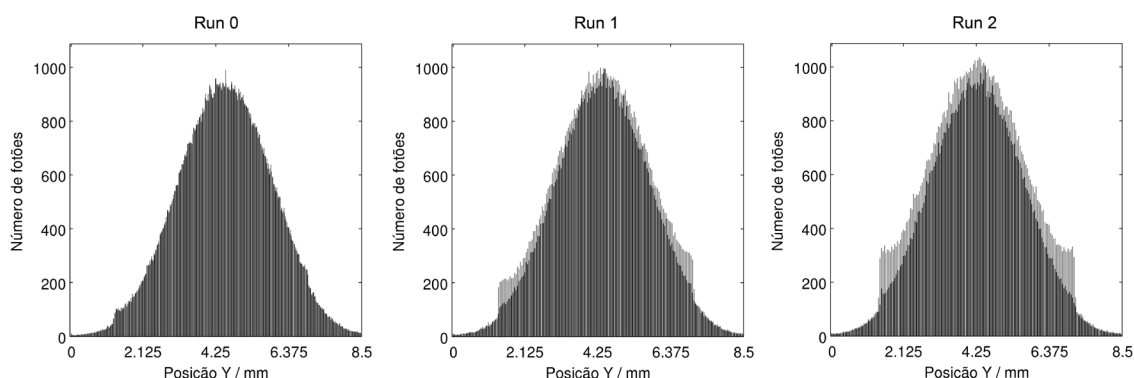


Figura 4.58. Sobreposição dos histogramas dos *runs* 0, 1 e 2 de cada programa, observados na Figura 4.56 e na Figura 4.57.

Tabela 4.11. Número de fótons contabilizados no detector D5 durante as simulações (macro 4). Os *runs* 0 a 4 referem-se às cinco posições de incidência do feixe (ver Figura 3.43). p representa o número máximo de fótons detectado num pixel do detector (máximo da curva, no histograma em Y); n representa o número total de fótons que atingiram o detector.

Programa	Run 0	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4
Olho_S0	$p=990$	994	1001	980	965
	$n=5\ 599\ 230$	5 595 730	5 594 500	5 601 980	5 592 080
Olho_S1	958	999	1035	1011	960
	5 602 800	6 461 190	7 028 850	6 459 390	5 604 250
Olho_S2	973	973	999	989	960
	5 602 330	5 601 160	6 603 680	6 602 370	5 599 150
Olho_S3	971	1046	1038	1050	959
	5 611 650	7 092 540	7 273 620	7 096 590	5 610 490
Olho_S4	968	1009	1038	1012	963
	5 602 700	6 492 680	7 086 460	6 486 980	5 597 140
Olho_S5	975	1020	1029	1000	973
	5 606 890	6 418 700	6 952 670	6 419 440	5 602 920
Olho_S6	976	968	970	952	976
	5 597 830	5 590 990	5 654 910	5 590 430	5 598 210
Olho_S7	1061	1031	986	969	960
	6 730 450	7 019 420	6 008 530	5 601 000	5 602 960
Olho_S8	976	977	1005	991	963
	5 604 520	5 997 100	6 909 680	5 997 590	5 605 250
Olho_S9	975	1011	1039	1083	963
	5 609 610	6 949 760	7 113 080	6 947 540	5 614 470
Olho_S10	973	1002	1052	1012	947
	5 605 180	6 692 400	7 141 650	6 694 400	5 605 830
Olho_S11	1016	1033	1036	1030	954
	6 159 150	7 097 470	7 034 600	7 014 570	5 615 670

Os resultados obtidos para o programa Olho_S1 (Figura 4.57) mostram-se diferentes, embora se façam notar algumas semelhanças na forma global dos feixes detectados. Em todos os *runs* foram obtidos feixes com um perfil idêntico ao do feixe gerado, com um formato circular e um pico de intensidade máxima na região central, tal como na situação anterior (sem drusa). A principal diferença identificada reside na quantidade de fótons detectados nas regiões periféricas dos feixes reflectidos nos vários *runs*.

Os padrões de dispersão registados nos *runs* 0 e 4 (simétricos) são os que apresentam um maior grau de semelhança para com os da simulação sem drusa. Nos gráficos de cores respectivos são observados feixes com perfis gaussianos de características idênticas para os dois programas. No primeiro histograma da Figura 4.58 mostra-se uma sobreposição das curvas destes dois feixes para o *run* 0, que possibilita uma melhor percepção visual das suas diferenças. Neste caso, observa-se uma coincidência das suas formas, evidenciando-se o elevado grau de semelhança existente. Conclui-se, portanto, que nestes *runs* simétricos (0 e 4) houve um comportamento idêntico dos fótons nas duas situações

(com e sem drusa), à saída do olho.

A atenuação ligeira do feixe que foi observada pelo detector D1 (interior) no programa Olho_S1 (em comparação com o Olho_S0) não foi identificada nos resultados do detector D5. Este facto pode dever-se à ocorrência de absorção dos fotões da periferia do feixe, que divergiram e se propagaram em direcção às paredes e estruturas internas anteriores do globo ocular. Estes fotões, quando detectados no interior do globo ocular, definem a curvatura da região periférica do feixe (onde se observou a atenuação) e, por isso, uma vez absorvidos noutras regiões, devido à divergência do feixe reflectido, deixam de alcançar o detector no exterior e de contribuir para o perfil do feixe de saída. A íris é uma das estruturas que absorve alguns dos fotões periféricos do feixe reflectido, regulando a sua passagem através do diâmetro da pupila. A divergência do feixe pode ser observada na Figura 3.41.

Os feixes de saída obtidos nos *runs* 1, 2 e 3 do programa Olho_S1 apresentam um perfil com maior variabilidade, dependendo da posição do feixe incidente. Foi registada, nestes *runs*, uma maior quantidade de fotões nas regiões periféricas do detector (Figura 4.57), comparativamente ao Olho_S0 (Figura 4.56). Para o *run* 1, o maior incremento ocorreu na região superior e para o *run* 3 ocorreu na região inferior, diminuindo progressivamente até à região oposta, em cada *run*. Para o *run* 2, o incremento ocorreu em toda a área em torno do pico máximo do feixe, de uma forma homogénea. Estas diferenças são visíveis em todos os tipos de gráficos, destacando-se nos gráficos de cores 2D que fornecem uma melhor informação espacial acerca da distribuição das quantidades de fotões.

Na Figura 4.58 mostram-se, igualmente, as sobreposições das curvas dos *runs* 1 e 2, que evidenciam as diferenças referidas anteriormente. Além disso, também se verifica a ocorrência de um aumento das quantidades máximas de fotões que alcançaram os pixéis do detector D5, em ambos os casos. Os picos máximos obtidos no programa Olho_S1 (tonalidade mais clara) sobrepõem-se aos do programa Olho_S0, facto também verificado pela coloração mais avermelhada na região central dos gráficos de cores. Este aumento revelou-se superior no *run* 2.

Segundo os dados registados na Tabela 4.11, a presença da drusa esférica de 100 μm aumentou a quantidade de fotões do feixe de saída em, cerca de, 0.06% no *run* 0, 15.47% no *run* 1 e 25.64% no *run* 2 (nos restantes *runs* verifica-se uma simetria nos resultados). Estes valores estão, de certo modo, relacionados com os resultados observados junto da retina, no interior do globo ocular, uma vez que evidenciam uma maior reflexão do feixe quando este incide sobre uma maior área de superfície da drusa. Os aumentos na quantidade de fotões foram inferiores no exterior (comparar com a Tabela 4.10), possivelmente, pelo mesmo motivo de não se notar a atenuação do feixe nos *runs* 0 e 4. Apenas uma parte do feixe reflectido alcançou o detector D5, no exterior, e por isso acabou por ser detectada apenas uma parte do aumento existente.

Nos histogramas são visíveis as assimetrias das curvas de perfil dos feixes, que revelam a tendência da dispersão dos fotões para o lado oposto da localização da drusa, relativamente à posição do feixe incidente. Foi realizada uma análise aos declives dessas curvas recorrendo à mesma técnica utilizada para os resultados do detector D1. Os vários gráficos construídos são mostrados na Figura 4.59 (Olho_S0) e na Figura 4.60 (Olho_S1), onde se observam diferenças nos valores calculados para as várias curvas, nas duas situações. Na ausência da drusa, o módulo da razão entre os declives d2

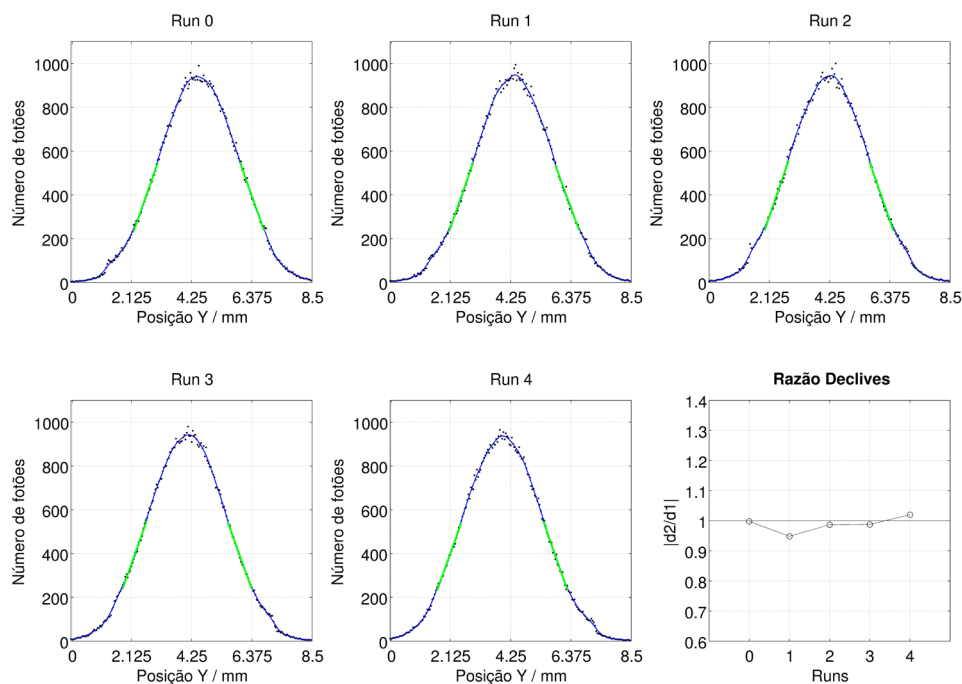


Figura 4.59. Observação e análise comparativa dos declives laterais das curvas dos histogramas (em Y) obtidas nos cinco runs, relativos às diferentes posições de incidência do feixe. Detalhes de simulação: programa Olho_S0; detector D5; ficheiro macro olho_geant4_macro4.mac (200 milhões de fótons). Detalhes do tratamento de dados: filtro *cubic smoothing spline* ($p=0.01$); número de pontos seleccionados na regressão linear: 21; altura do ponto médio: 40%.

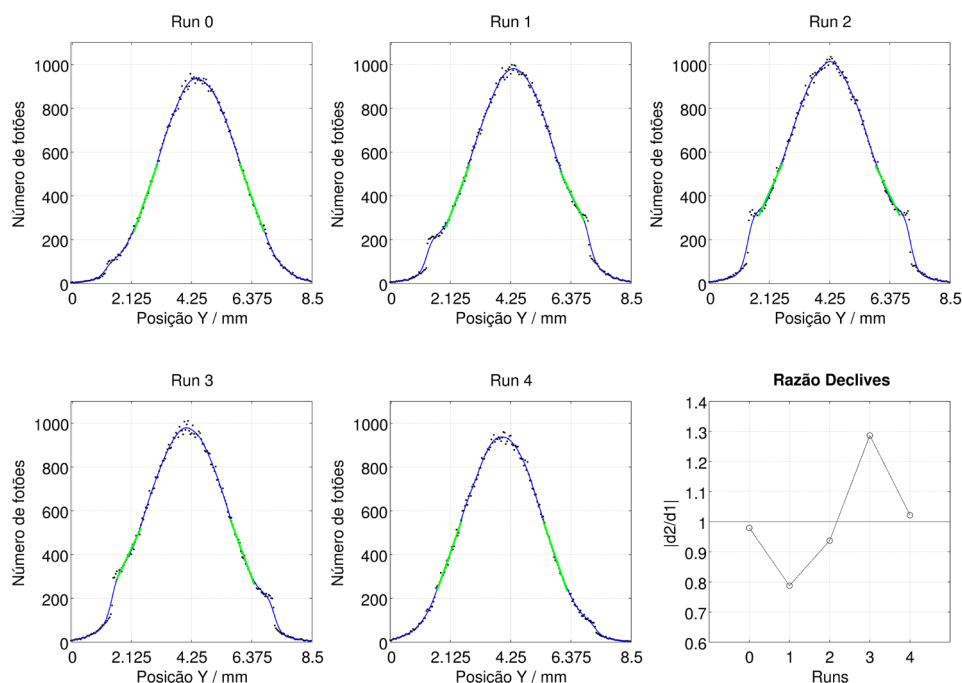


Figura 4.60. Observação e análise comparativa dos declives laterais das curvas dos histogramas (em Y) obtidas nos cinco runs, relativos às diferentes posições de incidência do feixe. Detalhes de simulação: programa Olho_S1; detector D5; ficheiro macro olho_geant4_macro4.mac (200 milhões de fótons). Detalhes do tratamento de dados: filtro *cubic smoothing spline* ($p=0.01$); número de pontos seleccionados na regressão linear: 21; altura do ponto médio: 40%.

e d1 tende a aproximar-se do valor um em todos os *runs*, com um desvio máximo de 5% no *run* 1. Estes resultados mostram que os declives laterais das curvas são semelhantes em valor absoluto, i.e., a quantidade de fotões é idêntica em ambos os lados da curva. Na presença da drusa esférica de 100 μm , os valores apresentam maior variabilidade. Nos *runs* 0, 2 e 4 o módulo da razão entre os declives aproxima-se do valor um, com desvios de 2 a 6%, enquanto nos *runs* 1 e 3 se verificam desvios maiores de, aproximadamente, 20 e 30%, respectivamente. Estes resultados permitem concluir que nos *runs* 1 e 3 existe uma distribuição mais heterogénea dos fotões na região periférica do feixe, comparativamente às restantes. No *run* 1 detectou-se, assim, uma maior quantidade de fotões na região superior e no *run* 3 na região inferior, uma situação igualmente observada nas curvas do detector D1.

Comparando com a análise realizada aos dados do detector D1, os declives laterais das curvas do detector D5 apresentaram, no geral, uma maior simetria. Sem a drusa, foi obtido um desvio máximo menor nas razões calculadas para o detector D5, apesar das semelhanças com gráfico do detector D1. Com a drusa, os desvios à unidade dos valores calculados foram menores nos *runs* 0, 1, 3 e 4 do detector D5, evidenciando-se alguma atenuação das alterações induzidas pela drusa no feixe de fotões.

Realizaram-se, ainda, outras análises idênticas aos dados obtidos nos programas que incluíram outras drusas esféricas, com dimensões diferentes ou localizadas noutras profundidades da retina. As alterações verificadas nos feixes reflectidos destes programas revelaram-se suficientes para a compreensão dos resultados obtidos noutras situações, com formatos de drusa mais complexos, pelo que se optou apenas pelo estudo destes casos.

Os gráficos obtidos para os restantes feixes de saída apresentam um aspecto muito semelhante aos gráficos apresentados na Figura 4.57, com ligeiras diferenças, mais notórias nos histogramas. Optou-se, assim, por mostrar, na Figura 4.61, apenas os gráficos construídos para a análise dos dados dos programas seleccionados. Alguns resultados obtidos para esses programas mostram-se idênticos aos do programa Olho_S1, enquanto outros se aproximam mais dos valores registados no programa Olho_S0.

Nos programas Olho_S3, Olho_S4 e Olho_S5, os declives laterais das curvas apresentam-se assimétricos nos *runs* 1 e 3, tendo em conta os desvios existentes nos valores calculados, de cerca de 20 a 30%. Estes desvios são superiores aos verificados nos restantes *runs* e aproximam-se dos valores determinados no programa Olho_S1. Os desvios menores não ultrapassam o valor de 9%. Nos outros programas, Olho_S2 e Olho_S6, os gráficos da razão dos declives mostram um comportamento mais linear, atingindo um valor máximo de aproximadamente 8%, sendo mais semelhantes ao gráfico obtido para os resultados do programa Olho_S0. Este facto mostra que estas curvas de perfil obtidas possuem uma maior simetria do que as dos outros programas analisados.

Observa-se, assim, que a diminuição do tamanho da drusa para metade do diâmetro (Olho_S2) (volume 8 vezes menor) ou a sua localização mais profunda, abaixo da camada EPR (Olho_S6), alterou o perfil do feixe de saída, tornando a sua curvatura mais simétrica e com menos registos indicadores da presença da drusa na retina. Analisando o histograma do *run* 2 do programa Olho_S2 (na Figura 4.61) nota-se que existiu um ligeiro incremento na quantidade de fotões nas regiões laterais, comparando com o do Olho_S0, no entanto, este não foi suficiente para influenciar significativamente os declives da curva. No programa Olho_S6 esse incremento não é observável no histograma.

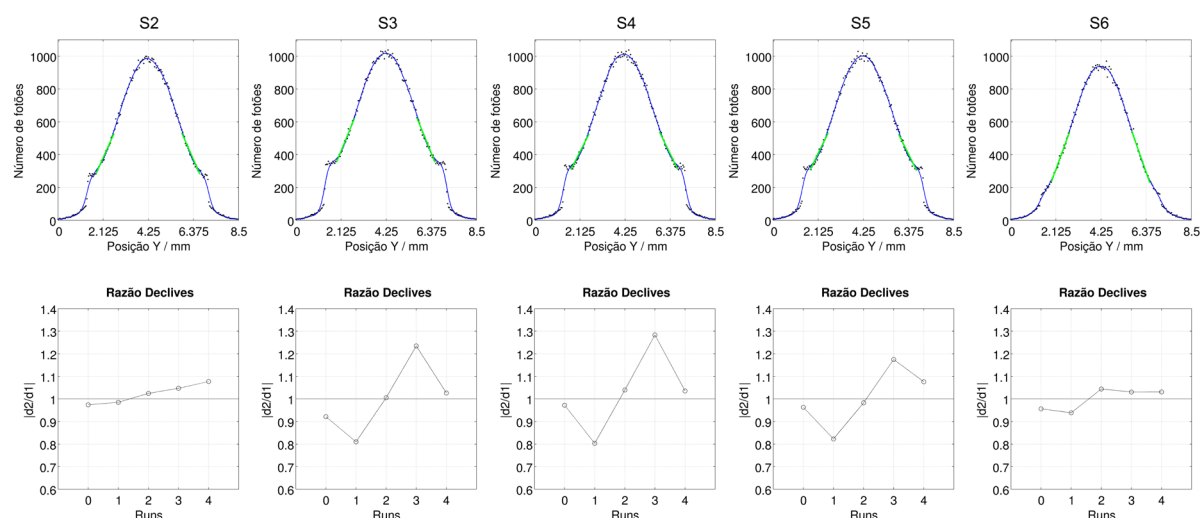


Figura 4.61. Observação e análise comparativa dos declives laterais das curvas dos histogramas (em Y), obtidas nos cinco *runs*, relativos às diferentes posições de incidência do feixe. Histogramas relativos ao *run* 2, em que o feixe incide no centro da drusa, e gráficos comparativos dos declives de todos os *runs*. Detalhes de simulação: programas Olho_S2, Olho_S3, Olho_S4, Olho_S5 e Olho_S6 (todos com drusa esférica); detector D5; ficheiro macro olho_geant4_macro4.mac (200 milhões de fotões). Detalhes do tratamento de dados: filtro *cubic smoothing spline* ($p=0.01$); número de pontos seleccionados na regressão linear: 21; altura do ponto médio: 47% (S3) e 40% (restantes).

Por outro lado, o facto de se ter aumentando o volume da drusa em cerca de 3.4 vezes (Olho_S3) ou a ter posicionado numa profundidade menor (Olho_S4), ou maior (Olho_S5), na retina, não alterou os resultados de forma significativa (comparação com o Olho_S1). As alterações relacionaram-se, essencialmente, com a quantidade de fotões recebidos e não tanto com os declives das curvas dos histogramas, a avaliar pelos valores calculados e pelos registos da Tabela 4.11. A quantidade de fotões detectados aumentou nos programas Olho_S3 e Olho_S4, tendo sido superior no primeiro, e diminuiu no programa Olho_S5. Estas alterações nas quantidades de fotões apenas influenciaram os valores de intensidade máxima dos feixes, não contribuindo para alterações no seu padrão geral de dispersão. Analisando os histogramas do *run* 2 observa-se uma semelhança na forma das curvas, que varia ligeiramente nas regiões laterais. No programa Olho_S3 esta variação revelou-se superior, levando à necessidade de escolha de um valor mais elevado para a altura do ponto médio dos declives, garantindo-se, assim, a selecção de zonas semelhantes da curvatura do feixe.

Esta análise dos declives das curvas mostrou resultados concordantes com as observações realizadas anteriormente aos padrões do feixe de saída. Além disso, evidenciou a ligação entre os resultados obtidos no interior e no exterior do olho, pois, nalguns casos, também se verificaram assimetrias nas curvas de perfil dos feixes reflectidos nos *runs* intermédios (1 e 3), embora com menor intensidade. Estas assimetrias, como se referiu anteriormente, estão associadas à presença da drusa na retina, que dispersa mais fotões incidentes na direcção perpendicular à superfície de incidência. Nesses *runs* a incidência é, principalmente, lateral à esfera, pelo que o feixe reflectido na retina se torna mais intenso numa das regiões laterais do histograma. Nos casos de incidência frontal esta assimetria é pratica-

mente inexistente, podendo-se considerar os desvios calculados (inferiores a 10%) como valores de incerteza associados à estatística do processo. As diferenças existentes entre os resultados do interior e os do exterior são justificadas pela divergência do feixe reflectido, já que apenas a sua parte central atravessa o cristalino e alcança o detector D5, enquanto a restante é absorvida no interior.

Verificou-se, assim, a possibilidade de identificar no exterior do globo ocular as características do feixe reflectido que revelam a presença da drusa na retina. A intensidade destas características mostrou-se inferior à detectada no interior, no entanto, revelou-se suficiente para a possibilidade de detecção.

5

Conclusão

Este trabalho mostrou a possibilidade de se utilizar o Geant4 na realização de simulações que envolvam processos físicos de interação da luz com a matéria e estruturas do olho humano. As capacidades desta plataforma possibilitaram a construção de vários programas adequados ao caso de estudo, que simularam várias situações clínicas relacionadas com a presença de drusas na retina. A construção das mais diversificadas formas geométricas, a atribuição de vários materiais de diferentes características, a aplicação de processos físicos seleccionados, foram algumas das funcionalidades que permitiram o desenvolvimento de um globo ocular com características próximas da realidade. Foi possível simular com êxito a interação de vários feixes de fótons com a sua estrutura tridimensional, cumprindo-se o objectivo principal de avaliar o padrão de dispersão dos mesmos após serem reflectidos na retina, com ou sem drusa.

A possibilidade de utilização de detectores independentes revelou-se numa outra funcionalidade importante para a recolha de dados sobre as características dos feixes. Esta opção permitiu a simplificação do código geral dos programas desenvolvidos, já que os detectores foram apenas definidos nos ficheiros macro, tornando o processo de investigação mais versátil relativamente à detecção de fótons.

A utilização remota do cluster de processamento foi determinante para a realização das várias simulações num menor período de tempo. Numa fase inicial de aprendizagem e de desenvolvimento utilizou-se apenas o computador pessoal. No entanto, mais tarde, verificou-se a necessidade de instalar igualmente o Geant4 no cluster, para a realização de simulações mais extensas e em simultâneo.

Relativamente aos resultados obtidos neste trabalho, observou-se, em várias simulações, que a presença de drusas influenciou o padrão de dispersão do feixe reflectido na retina, tal como noutro trabalho^[4] anterior que utilizou uma plataforma de simulação diferente. De um modo geral, verificou-se um comportamento semelhante dos fótons quando o feixe incidiu total ou parcialmente sobre a drusa, em profundidade. Nestes casos, foi detectada uma maior quantidade de fótons reflectidos nas camadas da retina, existindo uma certa tendência para adoptarem uma direcção perpendicular à superfície da drusa, no sentido da região de incidência do feixe. Este fenómeno originou feixes reflectidos com curvas de perfil assimétricas, nas situações de incidência lateral, possibilitando a recolha de informação sobre as drusas a partir da sua análise. Dependendo do tamanho, da forma e da posição da drusa, as assimetrias dos feixes reflectidos no varrimento revelaram-se mais ou menos intensas. Os registos apresentaram uma maior intensidade para as drusas maiores e menos profundas, sendo que abaixo da camada EPR as alterações foram praticamente inexistentes.

As alterações no feixe reflectido foram observadas no interior e no exterior do globo ocular, com menor intensidade no exterior. Este resultado indica que, segundo as condições experimentadas, poderá ser possível detectar características do feixe reflectido que podem fornecer informação sobre a presença de drusas na retina. Nesta investigação optou-se pela atribuição do valor do índice de refração do humor vítreo a todas as camadas da retina e à estrutura da drusa, com o objectivo de se analisar apenas os efeitos da dispersão de Rayleigh e da absorção de fótons no seu interior, tal como no trabalho de Branco^[4]. Considera-se que os processos de reflexão/refracção nas superfícies de contacto entre as camadas apenas influenciam ligeiramente a intensidade dos resultados, tendo em consideração a proximidade dos valores dos índices de refração dos tecidos biológicos. A variabilidade genética associada aos tecidos é um factor a ter em conta, dado que pode influenciar a qualidade dos resultados.

No futuro poderá ser interessante a realização de novas simulações com programas que aumen-

tem o grau de complexidade do globo ocular, tornando os resultados ainda mais próximos da realidade experimental. Para tal, será aconselhada a recolha de mais informação acerca dos parâmetros associados ao componentes fisiológicos do olho. No presente trabalho, muita informação foi extraída de artigos científicos relacionados com o olho, excepto os parâmetros associados ao material da drusa, que se determinaram com base na sua composição. O estudo de novos métodos de interpretação dos padrões de dispersão dos feixes reflectidos poderá também constituir uma investigação relevante para o desenvolvimento de um futuro processo de diagnóstico de drusas.

Caso se verifique a validade destes resultados experimentalmente, a análise dos feixes reflectidos em técnicas de varrimento a laser da retina poderá vir a constituir uma hipótese de exame de diagnóstico de prevenção da DMRI, contribuindo para a manutenção da saúde visual da população.

Bibliografia

- [1] Hageman, G. et al. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* 20, 705-32 (2001)
- [2] Orangeville Optometrists. Age-related Macular Degeneration. (link 2011) <http://www.orangevilleoptometrists.ca/index.php?page=armd>
- [3] Mora, A., Fonseca, J., Vieira, P. Detecção de Drusas em imagens de retinografia. *3^{as} Jornadas de Engenharia de Electrónica e Telecomunicações e de Computadores*, Lisboa (2005)
- [4] Branco, L. Implementação de um sistema de simulação por Monte Carlo de fotões através do olho humano. Tese de Mestrado, FCT/UNL, Lisboa (2009)
- [5] Nuclear Energy Agency. PENELOPE. (link 2012) <http://www.oecd-neo.org/dbprog/courses/peneloperef.html>
- [6] Breault Research. ASAP. (link 2012) <http://www.breault.com/software/asap-overview.php>
- [7] Radiant Zemax. Zemax. (link 2012) <http://www.radiantzemax.com/en/design/>
- [8] CERN. Geant4. (link 2012) <http://www.geant4.org/geant4/>
- [9] Wikipedia. Monte Carlo method. (link 2011) http://en.wikipedia.org/wiki/Monte_Carlo_methods
- [10] Vasconcelos, M. Implementação de um sistema para simulação por Monte Carlo de fotões através do olho humano. Tese de Mestrado, FCT/UNL, Lisboa (2007)
- [11] Lopes, G. Implementação de um sistema para simulação por Monte Carlo da passagem de fotões através do olho humano mediante a utilização da plataforma GEANT4 - II. Tese de Mestrado, FCT/UNL, Lisboa (2012)
- [12] Rogers, K. *The Eye: The Physiology of Human Perception*, 1st ed., Britannica Educational Publishing, New York (2011)
- [13] Faller, A., Schünke, M., Schünke, G. *The Human Body - An Introduction to Structure and Function*, 1st ed., Thieme, New York (2004)

-
- [14] Patrick J. Lynch (medical illustrator). Normal anatomy of the human eye and orbit, anterior view. (link 2011) http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/87/Eye_orbit_anatomy_anterior2.jpg
- [15] Patrick J. Lynch (medical illustrator). Eye and orbit anatomy, superior view. (link 2011) http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8e/Eye_orbit_anatomy_superior.jpg
- [16] Patrick J. Lynch (medical illustrator). Lateral orbit anatomy. (link 2011) http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/07/Lateral_orbit_anatomy_2.jpg
- [17] Gross, H., Blechinger, F., Aichtner, B. *Handbook of Optical Systems: Vol. 4*, WILEY-VCH, Weinheim (2008)
- [18] HyperPhysics. Scale model of eye. (link 2011) <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/vision/eyescal.html>
- [19] Van De Graff, K. *Human Anatomy*, 6th ed., McGraw-Hill, London (2001)
- [20] Virtual Medical Centre. Anatomy of the eye. (link 2011) <http://www.virtualmedicalcentre.com/anatomy/the-eye-and-vision/28>
- [21] Drake, R., Vogl A., Mitchell, A. *Gray - Anatomía para Estudiantes*, 1ª ed., Elsevier, Madrid (2005)
- [22] Smith, S. Basic Ocular Anatomy. *The Journal of the American Society of Ophthalmic Registered Nurses, Inc.* 33, No. 3 (2008)
- [23] Portal São Francisco. Olho Humano. (link 2011) <http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/corpo-humano-olho-humano/imagens/olho-humano-39.jpg>
- [24] Remington, L. *Clinical Anatomy of the Visual System*, 2nd ed., Elsevier, St. Louis (2005)
- [25] Kasthurirangan, S., Markwell, E.L., Atchison, D.A., Pope, J.M. MRI study of the changes in crystalline lens shape with accommodation and aging in humans. *Journal of Vision* 45, 117-132 (2005)
- [26] Portal São Francisco. Olho Humano. (link 2011) <http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/corpo-humano-olho-humano/imagens/olho-humano-41.jpg>
- [27] Portal São Francisco. Olho Humano. (link 2011) <http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/corpo-humano-olho-humano/imagens/olho-humano-40.jpg>
- [28] J. K. Bowmaker, H. J. Dartnall. Spectral absorption curves of the short (S), medium (M) and long (L) wavelength pigments in human cone and rod (R) cells. (link 2011) <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/65/Cone-response.svg>
- [29] Nature Education. mRNA. (link 2012) <http://www.nature.com/scitable/definition/transcription-87>
- [30] Haimovici, R., Gantz, D.L., Rumelt, S., Freddo, T.F., Small, D.M. The lipid composition of

-
- drusen, Bruch's membrane, and sclera by hot stage polarizing light microscopy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 42, 1592-1599 (2001)
- [31] Boulton, M., Rozanowska, M., Rozanowski, B., Wess, T. The photoreactivity of ocular lipofuscin. *Photochemical photobiological sciences Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology* 3, 759-764 (2004)
- [32] Biesemeier, A., Schraermeyer, U., Eibl, O. Chemical composition of melanosomes, lipofuscin and melanolipofuscin granules of human RPE tissues. *Experimental Eye Research* 93, 29-39 (2011)
- [33] Wolffsohn, J. *Ophthalmic Imaging*, 1st ed., Elsevier, Philadelphia (2008)
- [34] Zeiss. Visucam Pro NM - the non-mydratic solution for fundus imaging. (link 2011) [http://www.meditec.zeiss.com/88256DE3007B916B/0/31C3E9C4E6038BB4882571D30002E7CB/\\$file/visucampronm_engl.pdf](http://www.meditec.zeiss.com/88256DE3007B916B/0/31C3E9C4E6038BB4882571D30002E7CB/$file/visucampronm_engl.pdf)
- [35] Teledyne Dalsa. CCD vs. CMOS. (link 2012) http://www.teledynedalsa.com/corp/markets/ccd_vs_cmos.aspx
- [36] Dpreview. CMOS. (link 2011) <http://a.img-dpreview.com/reviews/CanonEOS5DMarkII/Images/features/CMOS.jpg>
- [37] Ophthalmology Web. WinStation 11K™ Digital Imaging System from Ophthalmic Imaging Systems. (link 2011) <http://www.opthalmologyweb.com/5740-Digital-Retinal-Camera/55359-WinStation-11K-Digital-Imaging-System/>
- [38] Goode, B. BioOptics World. OPHTHALMOLOGY/MEDICAL IMAGING: Retinal imaging advances research, disease diagnosis. (link 2011) <http://www.bioopticsworld.com/articles/print/volume-3/issue-3/features/opthalmology-medical-imaging.html>
- [39] Toshiba Imaging Systems. Toshiba 3-CCD camera integrated into retinal imaging microscopy system. (link 2011) <http://www.microscopy-analysis.com/news/toshiba-3-ccd-camera-integrated-retinal-imaging-microscopy-system>
- [40] Chen, T., Catrysse, P., Gamal, A.E., Wandell, B. How small should pixel size be? *Proceedings of SPIE* 3965, 451-459 (2000)
- [41] Hecht, E. *Optics*, 4th ed., Addison Wesley, San Francisco (2002)
- [42] Olsen, T.W., Aaberg, S.Y., Geroski, D.H., Edelhauser, H.F. Human sclera: thickness and surface area. *American Journal of Ophthalmology* 125, 237-241 (2002)
- [43] Bashkatov, A.N. Estimation of wavelength dependence of refractive index of collagen fibers of scleral tissue. *Proceedings of SPIE* 4162, 265-268 (2000)
- [44] Rovati, L., Cattini, S., Viola, F., Staurenghi, G. Measuring dynamics of scattering centers in the ocular fundus. *International Journal on Smart Sensing and Intelligent Systems* 1, 799-811 (2008)

-
- [45] Lance Hahn. The Cornea. (link 2011) <http://retina.anatomy.upenn.edu/~lance/eye/cornea.html>
- [46] Koblova, E. V. et al. Monte Carlo modeling of eye iris color. *Proceedings of the SPIE* 6535, 653521 (2007)
- [47] Manjunath, V., Taha, M., Fujimoto, J.G., Duker, J.S. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology* 150, 325-329 e1 (2010)
- [48] Wood, A. et al. Retinal and choroidal thickness in early age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology* 152, 1030-1038 e2 (2011)
- [49] Qin, J., Lu, R. Measurement of the absorption and scattering properties of turbid liquid foods using hyperspectral imaging. *Applied Spectroscopy* 61, 388-396 (2007)
- [50] Boas, D., Pitris, C., Ramanujam, N. *Handbook of Biomedical Optics*, 1st ed., CRC Press, Florida (2011)
- [51] Geant4 Collaboration. *Geant4 User's Guide for Application Developers*, Geant4 9.4 (December, 2010)
- [52] Geant4 Collaboration. *Physics Reference Manual*, Geant4 9.4 (December, 2010)
- [53] Spaide, R.F., Curcio, C.A. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina Philadelphia Pa* 30, 1441-1454 (2010)

Apêndices

Apêndice A. Ficheiros no CD anexado

Este documento apresenta um CD em anexo com o seguinte conteúdo:

- Pasta A1 - Ficheiros dos programas de simulação;
- Pasta A2 - Ficheiros macro;
- Pasta A3 - Ficheiros utilizados na construção de gráficos;
- Pasta A4 - Ficheiros de saída das simulações;
- Pasta A5 - Gráficos de resultados;
- Pasta A6 - Imagens de simulações;
- Pasta A7 - Documentos sobre instalação e utilização do Geant4.

Apêndice B. Cálculo dos parâmetros físicos das drusas

A pesquisa efectuada para encontrar valores tabelados para os coeficientes de absorção (μ_a) e de Rayleigh reduzido (μ'_s) das drusas foi infrutífera. No entanto, foi encontrado um artigo de Qin e Lu [49] que se revelou interessante e útil na abordagem deste assunto.

A composição das drusas consiste essencialmente em proteínas, lípidos, glícidos e material celular degradado. Analisando os resultados dos vários estudos realizados sobre a composição da lipofuscina, presente nas drusas, encontraram-se algumas diferenças. Segundo o estudo mais recente indicado no trabalho de Biesemeier et al. [32], essas diferenças são justificadas pela possível contaminação das amostras analisadas. Esta ideia sugere que a composição obtida para as amostras de lipofuscina contaminada poderá ser bastante próxima da composição real das drusas.

Deste modo, tendo em consideração os estudos de Warburton et al. (2005) e de Brunk e Termann (2002) (ver Tabela 2.1), assumiu-se para esta investigação que as drusas poderão ser constituídas por 50% de lípidos e 50% de proteínas. Esta composição assemelha-se, qualitativamente, à composição do leite, que é abordada na referência [49]. Nesse artigo encontram-se os resultados de um estudo que estabelece a relação entre a percentagem de gordura presente no leite e os coeficientes de absorção e de Rayleigh reduzido registados para um c.d.o. de 600 nm. Verificou-se, assim, a possibilidade de se determinar os valores dos coeficientes de absorção e de Rayleigh reduzido das drusas, através da extrapolação destes resultados.

Os cálculos efectuados tiveram em conta o seguinte gráfico da referência [49].

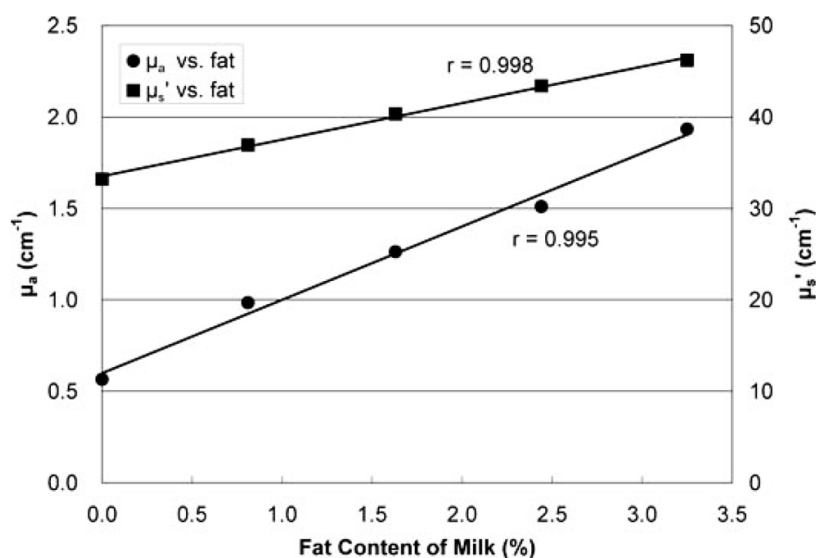


Figura B.1. Correlação entre os coeficientes de absorção (μ_a) e de Rayleigh reduzido (μ'_s) e a quantidade de lípidos presente nas amostras de leite (600 nm)

Utilizando os seguintes pontos do gráfico da Figura B.1,

$$\mu_a(0\%) = 1.65 \text{ cm}^{-1}$$

$$\mu_a(1.6\%) = 2 \text{ cm}^{-1}$$

$$\mu'_s(0\%) = 12 \text{ cm}^{-1}$$

$$\mu'_s(2.25\%) = 30 \text{ cm}^{-1}$$

determinaram-se as equações das rectas correspondentes:

$$\mu_a(x) = (0.219x + 1.65) \text{ cm}^{-1}$$

$$\mu'_s(x) = (8x + 12) \text{ cm}^{-1}$$

Assumindo $x=50\%$ de lípidos para a drusa, obtêm-se os valores dos coeficientes seguintes:

$$\mu_a(50\%) = 12.60 \text{ cm}^{-1} \text{ (ABSLENGTH} = 0.7936 \text{ mm)}$$

$$\mu'_s(50\%) = 411.52 \text{ cm}^{-1} \text{ (RAYLEIGH} = 0.0243 \text{ mm)}$$

Apêndice C. Cristalino e pupila em simulação

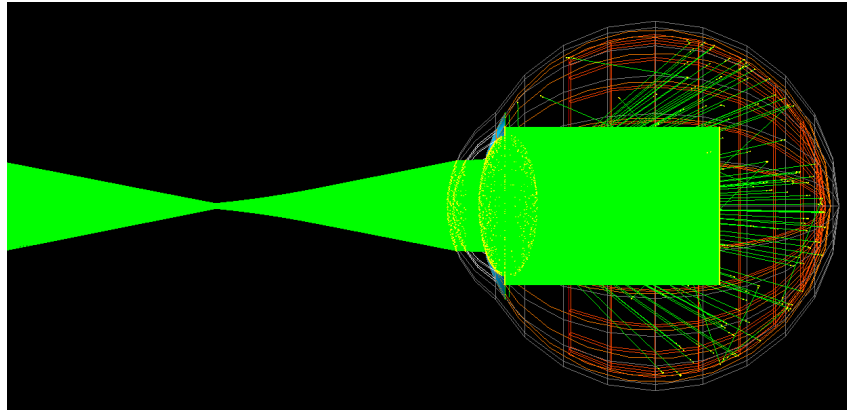


Figura C.1. Feixe de fótons (verde) circular, de 10 mm de diâmetro, emitido no interior do globo ocular (Olho_S1), numa direcção perpendicular ao cristalino. Teste realizado para se observar o comportamento do feixe de luz em interacção com a parte anterior do globo ocular utilizado nas simulações principais.

Durante a fase de testes, quando se experimentou uma abertura de pupila maior, de cerca de 8 mm, obtiveram-se os resultados mostrados na Figura C.2, para o *run 2*. É visível o incremento da quantidade de fótons após a inclusão da drusa esférica, principalmente na região de fronteira, relacionada com o diâmetro da pupila. Estes resultados devem-se às curvaturas da córnea que concentram os raios mais dispersos nessa fronteira circular. Optou-se, assim, por reduzir o diâmetro da pupila, de modo a minimizar esse efeito e analisar as assimetrias dos feixes através dos histogramas.

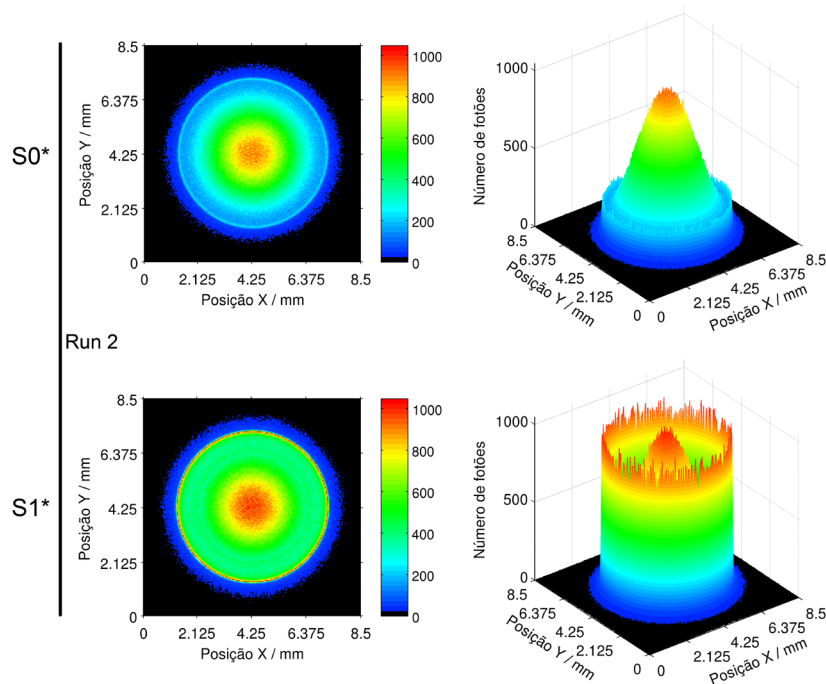


Figura C.2. Padrões de dispersão dos fótons reflectidos na retina, detectados no exterior de outro globo ocular de teste, com uma pupila de diâmetro (maior) próximo de 8 mm. Resultados comparáveis com os da Figura 4.57.

Apêndice D. Imagens de Simulações

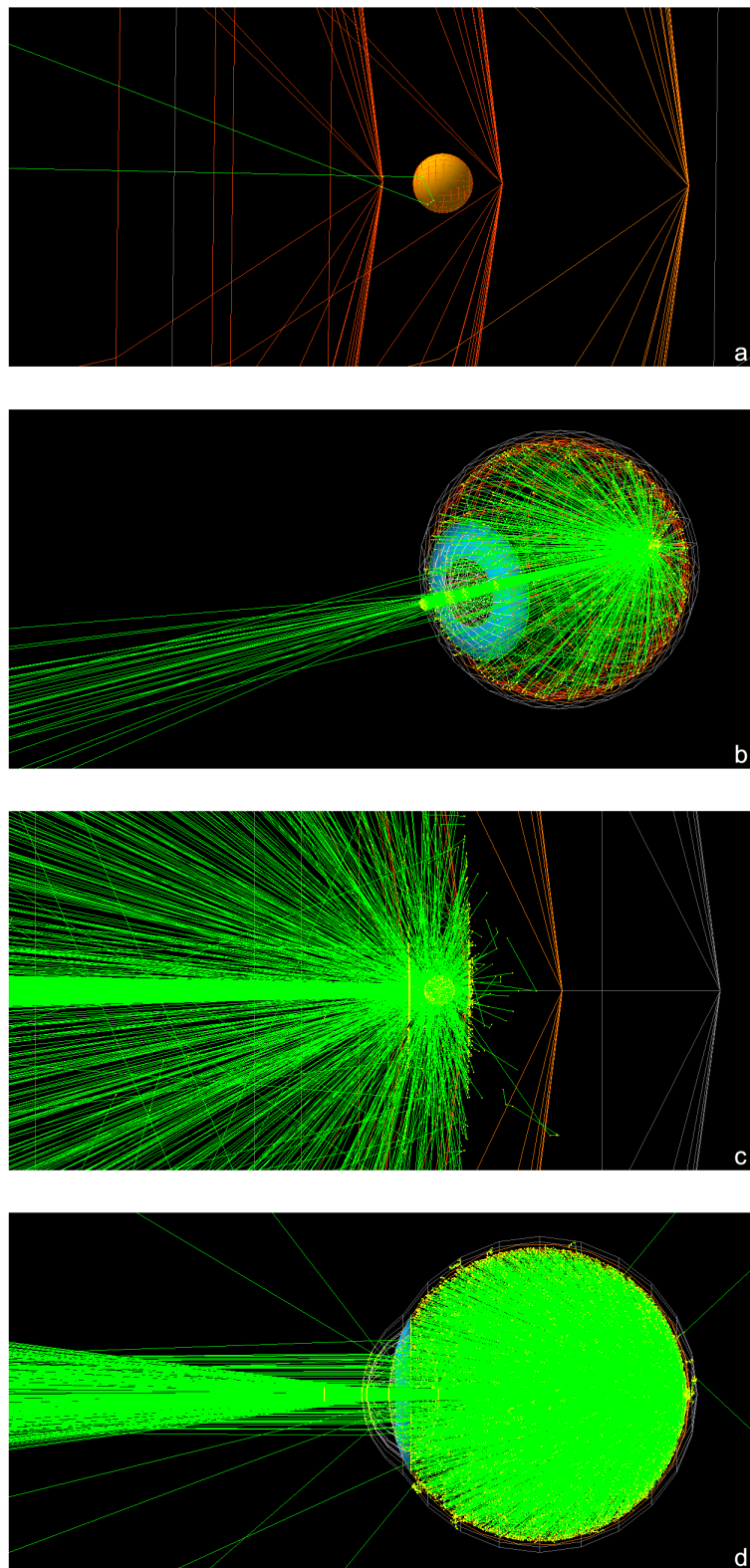


Figura D.1. Imagens de simulações realizadas com o programa Olho_S1. a) Interação de um fóton (verde) com a drusa esférica; b) Globo ocular e um feixe incidente de 1000 fótons; c) Feixe incidente em interação com a retina (1000 fótons); d) Simulação com um feixe incidente de 10000 fótons.

Anexos

Anexo I. RanluxEngine

O algoritmo para o RanluxEngine foi extraído da implementação original em FORTRAN77 por Fred James, sendo parte da biblioteca MATHLIB HEP. A inicialização realiza-se utilizando um gerador Congruente Multiplicativo usando constantes da fórmula de L'Ecuyer, como descrito em "F.James, Comp. Phys. Comm. 60 (1990) 329-344". O RanluxEngine oferece cinco níveis de luxo diferentes para a qualidade da geração aleatória. Ao iniciar o RanluxEngine, o utilizador pode especificar o nível de luxo ao construtor (se não, o valor padrão 3 é considerado). Por exemplo:

```
RanluxEngine theRanluxEngine(seed,4);  
// inicia um motor com semente e o melhor nível de luxo  
... ou  
RanluxEngine theRanluxEngine;  
// inicia um motor com os valores padrão  
...
```

A classe fornece um método `getLuxury()` para obter o nível de luxo do motor.

Os métodos `Setseed ()` e `SetSeeds ()` para definir as sementes iniciais para o motor podem ser invocados especificando o nível de luxo. Por exemplo:

```
// interface estática  
HepRandom::setTheSeed(seed,4); // define a semente e o nível de luxo a 4;  
HepRandom::setTheSeed(seed); // Define a semente mantendo o nível de luxo actual.
```

(fonte: <http://geant4.web.cern.ch/geant4/UserDocumentation/UsersGuides/ForApplicationDeveloper/html/ch03s02.html>)

Anexo II. Especificações técnicas do cluster

RAINBOW CLUSTER

10.1.200.7

Rainbow

- 2x AMD Opteron 275 (Dual Core 2.2 GHz)
- 12 GB System Memory, 2 Hard Disk SATA 250 GB cada
- Adquirido no âmbito do Projecto POCTI/FAT/44279/2002

Rainbow 01,..., 09

- INTEL Core2 QUAD Q6600 @2.4 GHz, 1.066 GHZ FSB, 2x4M Cache Socket 775
- 4 (2x 2) GB of RAM
- Hard Disk Hitachi SATA II 320 GB

Rainbow é um cluster composto (actualmente) por um nó mestre e nove nós de cálculo, cada um sendo um PC regular (dito “de prateleira”). O nó mestre tem um AMD Opteron 275 de 2.2 GHz e 12 GB RAM de memória RAM e 500 GB de disco de trabalho local. Cada nó de computação tem processadores INTEL Core2 QUAD Q6600 a 2.4 GHz, 4 GB de RAM e 320 GB de disco de trabalho local. Estes nós estão ligados numa rede privada com *Fast Ethernet* (100 Mbps) e o chamado nó mestre tem uma segunda interface de rede que se liga ao exterior. É acessível tanto dentro como fora da FCT via SSH em `rainbow.fct.unl.pt`. Todos os nós do Rainbow executam a versão 2.6.22.4 de *kernel* do Linux.

